



Arzneiverordnung in der Praxis

THERAPIEEMPFEHLUNGEN DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT 2. AUFLAGE 2006

DEPRESSION



Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Evidenz in der Medizin

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels bzw. einer therapeutischen Maßnahme kann nur dann als nachgewiesen gelten, wenn hierzu Belege, d. h. eine ausreichende »Evidenz«, aus validen klinischen Prüfungen vorliegen.

In der Wertigkeit haben Nachweise zum Erreichen bedeutender therapeutischer Ziele wie Reduktion von Morbidität und Letalität Vorrang vor Nachweisen der Beeinflussung von Surrogatparametern wie z. B. Senkung von LDL-Cholesterin oder Blutdruck. Der Wirksamkeitsnachweis sollte wichtigste Grundlage für eine therapeutische Entscheidung sein.

Die Therapieempfehlungen versuchen daher, insbesondere mit den »**Kategorien zur Evidenz**« trans-

parent zu machen, für welchen Wirkstoff und für welche Indikation eine Wirksamkeit belegt ist. Ergebnisse klinischer Studien können aber nur *eine* Grundlage der ärztlichen Therapieentscheidung sein, da eine Vielzahl individueller Gegebenheiten des einzelnen Patienten berücksichtigt werden muss und Unterschiede zwischen Studien- und Versorgungsrealität die Regel sind. Hinzu kommt, dass es nicht für alle therapeutischen Maßnahmen Belege zur Wirksamkeit gibt bzw. geben kann. Auch für diese Situation finden sich in den Therapieempfehlungen Hinweise. Letztlich ist der Arzt hier gefordert, auf der Basis bislang vorliegender Kenntnisse und Erfahrungen das für den Patienten Richtige zu tun.

Kategorien zur Evidenz



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.



Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.



Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

Empfehlungen zur Therapie der Depression

2. Auflage 2006

Inhaltlich abgestimmt mit der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und dem Kompetenznetz Depression, Suizidalität.

Arzneiverordnung in der Praxis, Band 33
Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen), Juli 2006

VORWORT 4

GRUNDLAGEN 5

Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie	5
Definition und Klassifikation	6
Diagnostik	6
Differentialdiagnostik	9

THERAPIE 11

Indikationsstellung zur Therapie	11
Therapieziele	11
Nichtmedikamentöse Therapie	12
Pharmakotherapie	12
Besondere Patientengruppen oder Erkrankungsformen.	27

LITERATUR 30

ANHANG 38

Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik	38
--	----

»Die unbestreitbaren Erfolge der Psychopharmakotherapie setzen allerdings gründliche Kenntnisse voraus, stets ist eine kritische sorgfältige Auswahl und ein richtiger Umgang mit diesen Substanzen erforderlich ... Zentrales Problem ist die Indikationsstellung und damit die exakte psychiatrische Diagnostik. Ein Teil der Patienten erhält immer wieder leichtfertig rasch Psychopharmaka verordnet, einem anderen Teil werden sie ungerechtfertigterweise vorenthalten.«(1)

Die Depression ist weltweit eine der häufigsten und schwerwiegendsten Erkrankungen mit hohem Rückfallrisiko und erhöhter Sterblichkeit. Sie wird nach den Ergebnissen einer WHO-Studie, aber auch des deutschen Gesundheitssurveys in etwa der Hälfte der Fälle nicht diagnostiziert und oft nicht adäquat behandelt (2–5). Da für die Mehrheit depressiver Patienten der Hausarzt die erste Anlaufstelle darstellt und sich der Beratungsanlass mit vorwiegend somatischen Beschwerden oft nicht wesentlich von nichtdepressiven Patienten unterscheidet (4;6), erscheint gerade auch für alle nichtpsychiatrisch tätigen Ärzte eine diagnostische und insbesondere therapeutische Hilfestellung im Rahmen einer Leitlinie wichtig. Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gemäß Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien versuchen daher für Diagnostik und Therapie Orientierung zu geben. Dabei wurden Anregungen aus dem Leitlinien-Clearingbericht »Depression« des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin aufgegriffen (7). Für die vorliegenden Therapieempfehlungen wurden auch die Ergebnisse anderer nationaler und internationaler evidenzbasierter Leitlinien und Berichte insbesondere folgender Gremien berücksichtigt: Kompetenznetz Depression, Suizidalität 2003; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP, 2004), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2004 und 2005 für Kinder und Jugendliche), American Psychiatric Association (APA, 2000) und Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR, 1999), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2005).

Trotz häufig übereinstimmender Aussagen dieser Institutionen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Antidepressiva bzw. Stimmungsstabilisierern muss auf zahlreiche Probleme klinischer Studien mit diesen Substanzen kritisch hingewiesen werden, die ihre Bewertung nicht unerheblich erschweren, auch durch metaanalytische Methoden nicht kompensiert werden können und letztlich einen Rest Unsicherheit hinterlassen, der allein durch neue, unabhängige, umfangreiche und qualitativ gute Studien mit therapie-relevanten Endpunkten zu überwinden wäre. Zu Defiziten der jetzigen Datenlage gehört unter anderem, dass viele Studien nur kurze Behandlungszeiträume und kleine Patientenkollektive aufweisen und die Vergleichbarkeit oft nur schwer gegeben ist. Hinzu kommen insbesondere bei leichteren Schweregraden der akuten Depression die oft nur geringe Effektstärke der Antidepressiva, begründete Zweifel an der Brauchbarkeit des Hamilton-Skala-Punktwertes als Erfolgskriterium und nicht zuletzt auch die bevorzugte Publikation positiver Studien. Besonders gravierend werden diese Probleme angesichts der schlechten Datenlage für die Nutzen-Risiko-Bewertung einer medikamentösen Therapie bei depressiven Kindern und Jugendlichen, wie die derzeitige Diskussion zum Risiko suizidaler Handlungen unter antidepressiver Behandlung zeigt. Überhaupt wird die so relevante Frage nach den Auswirkungen einer antidepressiven Medikation auf die Mortalität der Patienten in den allermeisten Studien nicht angesprochen. So verwundert es nicht, dass auch für die Zulassung von antidepressiven Medikamenten zur Akut- oder Langzeittherapie die Prävention suizidaler Handlungen – als eines der wichtigsten Therapieziele – bei den Behörden bislang keine Rolle spielt.

In den vorliegenden Therapieempfehlungen versucht die Arzneimittelkommission unter kritischer Wertung der Literatur Empfehlungen auch dort zu geben, wo die Datenlage nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin nicht eindeutig ist. In einer Zeit bemerkenswerter Indikationsausweitungen von Antidepressiva und einer zunehmenden Tendenz, auch diagnostisch unschwellige Formen bzw. Ausprägungsgrade affektiver Störungen als behandlungsbedürftig anzusehen, haben wir uns um eine möglichst klare Indikationsstellung für Antidepressiva und Stimmungsstabilisierer bemüht. Letztlich liegt die therapeutische Entscheidung in der Verantwortung der behandelnden Ärzte und Ärztinnen, die die individuellen Gegebenheiten und Gefährdungen ihrer Patienten und Patientinnen kennen und sich des Fundus ihrer beruflichen Erfahrungen vor dem Hintergrund der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion bedienen werden.

Diese Therapieempfehlungen repräsentieren den Konsens der Fachmitglieder, der allgemeinmedizinischen Kommissionsmitglieder und des Vorstandes der Arzneimittelkommission.

Prof. Dr. med. R. Lasek

Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen (Vorsitzender)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

1. Laux G: Tranquilizer. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1989.
2. Murray CJ, Lopez AD: Global and regional descriptive epidemiology of disability: incidence, prevalence, health expectancies and years lived with disability. In: Murray CJ, Lopez AD (Hrsg.): The global burden of disease. Global burden of disease and injury series. Harvard: Harvard University Press, 1997; 201-246.
3. Oeljeschläger B, Müller-Oerlinghausen B: Wege zur Optimierung der individuellen antidepressiven Therapie. Deutsches Ärzteblatt 2004; 101: A1337-A1340.
4. Wittchen HU, Müller N, Schmidtke B et al.: Erscheinungsformen, Häufigkeiten und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Zusatzsurveys »Psychische Störungen«. MMW Fortschr Med 2000; 118 (Suppl. I): 4-10.
5. Wittchen HU, Winter S, Höfler M et al.: Häufigkeit und Erkennensrate von Depressionen in der hausärztlichen Praxis. MMW Fortschr Med 2000; 118 (Suppl. I): 22-30.
6. Kratz S, Härter M, Bermejo I et al.: Beratungsanlass und Diagnosestellung bei depressiven Patienten in der hausärztlichen Praxis. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2003; 97 (Suppl. IV): 50-56.
7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin: Leitlinien-Clearingbericht »Depression«. ÄZQ Schriftenreihen, Bd. 12, 2003.

Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie

Entstehungsmodelle

Für Depressionen kann sowohl auf der körperlichen Ebene (Physiologie/Neurobiologie) als auch auf der psychischen Ebene (Verhalten, Erleben) nach Erklärungen und Behandlungsansätzen gesucht werden. Auf der körperlichen Seite sind z. B. genetische Einflüsse zu nennen. Hierbei ist von mehreren Vulnerabilitätsgenen auszugehen, die – in Interaktion mit Umweltereignissen – ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bedingen. Das Vorhandensein eines einzelnen Hauptgens kann inzwischen ausgeschlossen werden. Diskutiert werden weitere Dysfunktionen im Bereich der zentralen neuromodulatorischen Systeme, insbesondere des serotonergen und noradrenergen Systems. Hierfür spricht insbesondere, dass nahezu alle Antidepressiva die Funktion dieser Systeme beeinflussen. Weitere Erklärungsversuche fokussieren zum Beispiel auf die Rolle der Stresshormonachse oder intrazelluläre postsynaptische Prozesse. Auf der Ebene des Verhaltens und psychosozialer Faktoren ist die Bedeutung negativer Lebensereignisse als auslösender Faktor gut belegt.

Epidemiologie und Bedeutung der Depression in der Primärversorgung

Die Depression ist eine der wichtigsten Volkskrankheiten. Dies wurde durch eine WHO-Studie mit großer Deutlichkeit belegt (1). Gemessen an dem zentralen Indikator YLD (Years Lived with Disability), der die Häufigkeit und Schwere einer Erkrankung berücksichtigt, kam der unipolaren Depression in den entwickelten Ländern mit weitem Abstand vor allen anderen Volkskrankheiten die größte Bedeutung zu. Die bipolare affektive Erkrankung wurde zusätzlich an sechster Stelle eingeordnet. Diese Ergebnisse resultieren aus der Häufigkeit und Schwere depressiver Erkrankungen. Für **Deutschland** gibt der Bundesgesundheitsurvey »Psychische Störungen« Auskunft: Betrachtet man ein Untersuchungszeitfenster von vier Wochen (Vier-Wochen-Prävalenz),

so leiden in Deutschland 6,3 % (Frauen: 7,8 %, Männer: 4,8 %) der erwachsenen Bevölkerung an einer akuten Depression, bei Erweiterung des Zeitfensters auf zwölf Monate (Zwölf-Monats-Prävalenz) ergeben sich aufgrund des episodischen Charakters der Erkrankung höhere Werte: 11,5 % insgesamt (Frauen: 15,0 %, Männer: 8,1 %) (2). Nur 30,1 % aller Männer und 43,8 % aller Frauen mit einer Depression erhielten im vorangegangenen Zwölf-Monats-Zeitfenster eine medikamentöse oder psychotherapeutische Therapie (Nichtbehandlungsquote: 61 %) (2).

In der Studie »Depression 2000« mit 412 Praxen der **hausärztlichen Versorgung** konnten die Bedeutung und weite Verbreitung von Depressionen in der Allgemeinarztpraxis gezeigt werden (3).

- In dieser Studie litten 10,9 % aller am Stichtag untersuchten Patienten an einer Depression, wobei Frauen mit 11,9 % etwas häufiger als Männer (9,4 %) betroffen waren. Dabei fanden sich mit einer Prävalenz von 6,6 % bei über der Hälfte der depressiven Patienten leicht- bis mittelgradige Depressionen und in nahezu der Hälfte schwergradige Depressionen (Prävalenz 4,3 %). Über die Hälfte der Depressionspatienten (51,3 %) hatte bereits eine frühere depressive Episode durchgemacht (3).
- Die Bedeutung der hausärztlichen Versorgung geht auch daraus hervor, dass depressive Patienten im Vergleich zu Nichtdepressiven häufiger Hausärzte als Fachärzte konsultieren (3).
- In etwa zwei Drittel der Depressionsfälle erkannte der Hausarzt, dass eine »psychische Störung« vorlag, eine Depression wurde nur mit 38,5 % (sicher) bis 54,8 % (sicher/unsicher) diagnostiziert (3).
- Nahezu drei Viertel aller vom Hausarzt diagnostizierten Depressionen behandelte dieser primär auch selbst, wobei in etwa 10 % eine fachärztliche oder psychotherapeutische Mitbehandlung bestehen kann. Bei etwa jedem fünften Depressionspatienten, zumeist bei schwerer Depression, erfolgte eine Überweisung ohne vorherige Intervention (3).

- Für die Mehrzahl der diagnostizierten Depressionen wurde eine Kombinationsbehandlung, bestehend aus Beratung, Gesprächen, Krisenintervention (70,1 %), Psychotherapie (20,8 %) und Pharmakotherapie (81,0 %) als indiziert angesehen. Die medikamentöse Therapie bestand zu 58,2 % aus der Gabe von Antidepressiva, Phytotherapeutika (36,4 %) und Sedativa/Hypnotika (23,8 %) überwiegend als Komedikation mit SSRI (3).

Depressionen sind schwere, oft lebensbedrohliche Erkrankungen mit erheblichen Langzeit- und sozialmedizinischen Konsequenzen. Der mit dieser Erkrankung einhergehende Leidensdruck dokumentiert sich darin, dass sich mehr Betroffene als bei allen anderen Erkrankungen das Leben nehmen. Bis zu 15 % der Patienten mit schweren rezidivierenden Depressionen sterben durch Suizid. In Deutschland nehmen sich nach offiziellen Statistiken pro Jahr mehr als 11.000 Menschen das Leben (Dunkelziffer!), die große Mehrheit im Rahmen psychiatrischer und insbesondere depressiver Erkrankungen. Die Zahl der Suizidversuche übersteigt die Zahl der Suizide um das circa Zehnfache. Depressionen gehen zudem unabhängig von Suizidalität mit einer erhöhten Mortalität einher (4–6). Für eine Reihe von Erkrankungen wie z. B. koronare Herzkrankheit oder Diabetes mellitus ist das Vorhandensein oder Fehlen einer komorbiden depressiven Störung ein wichtiger Prognosefaktor (7). Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bei gleichzeitigem Vorliegen einer Depression erhöht (8–13). Hinreichende Belege aus randomisierten kontrollierten Studien zur Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bzw. Mortalität durch eine antidepressive Therapie liegen weder für medikamentöse noch für nichtmedikamentöse Verfahren vor, wären aber wünschenswert (14–20). Gerade bei alten Menschen sind Depressionsfolgen wie Bettlägerigkeit oder verminderte Flüssigkeitszufuhr nicht selten mit schwerwiegenden somatischen Komplikationen assoziiert.

Vor diesem Hintergrund und da gute Behandlungsmöglichkeiten zur

Verfügung stehen, ist das Erkennen depressiver Erkrankungen eine verantwortungsvolle hausärztliche Aufgabe, der im Praxisablauf ein entsprechender Raum gewidmet werden muss. Etwa 10 % der Patienten im Wartezimmer einer hausärztlichen Praxis weisen eine behandlungsbedürftige Depression auf.

Definition und Klassifikation

Die frühere diagnostische Einteilung in entweder neurotische bzw. psychogene oder endogene Depressionen wird in modernen internationalen Klassifizierungssystemen (ICD-10, DSM-IV) nicht mehr angewandt, da die Grenze unscharf ist und die naheliegende Implikation, dass erstere durch Psychotherapie und letztere durch Arzneimittel zu behandeln seien, nicht durch die Datenlage gestützt wird.

Depressive Syndrome können im Rahmen unterschiedlicher Diagnosen auftreten. In Tabelle 1 sind die wichtigsten mit depressiven Syndromen einhergehenden Diagnosen genannt. Für die medikamentöse Behandlung und Rezidivprophylaxe ist die Unterscheidung unipolar (nur depressive Phasen, häufigste Form; ICD-10: F 32, F 33, F 34) oder bipolar (manische und depressive Phase, seltener; ICD-10: F 31) wichtig. Die neurotische Depression der älteren Einteilung weist große Überlappungen mit der Dysthymie nach ICD-10 auf.

Depressive Syndrome können auch im Rahmen weiterer Diagnosen wie z. B. einer Anpassungsstörung (ICD-10: F 43), einer schizoaffektiven Störung (ICD-10: F 25), einer Schizophrenie (ICD-10: F 20), einer Demenz (ICD-10: F 00) oder als organische depressive Störung (ICD-10: F 06.32), im Rahmen nichtpsychiatrischer Erkrankungen wie z. B. Schilddrüsenfunktionsstörungen oder eines Parkinson-Syndroms auftreten. Auch Arzneimittel können depressive Syndrome induzieren (z. B. Glukokortikosteroide, Malariamittel wie Mefloquin, Interferone, Antibiotika wie z. B. Gyrasehemmer oder bestimmte antivirale Substanzen).

Diagnostik

Depressive Erkrankungen müssen zuverlässig erkannt werden. Depressive Patienten berichten jedoch im hausärztlichen Bereich nur selten spontan über die typischen depressiven Kernsymptome. Häufig geklagt wird über Schlafstörungen mit morgendlichem Früherwachen, Appetitstörungen, meist in Form von Appetitminderung mit Gewichtsabnahme, allgemeine Kraftlosigkeit, diffuse oder uncharakteristische, anhaltende Schmerzen oder vielfältige andere körperliche Beschwerden. Die Depression muss deshalb aktiv exploriert werden.

Ähnlich wie im Falle des Diabetes mellitus oder der arteriellen Hypertonie sollte nach Depressionen gezielt gesucht werden.

Hierzu werden oft **Screeninginstrumente** vorgeschlagen, da es durchaus plausibel erscheint, hiermit den hohen Anteil von einem Drittel bis zur Hälfte nicht erkannter Depressionen in der hausärztlichen Praxis (siehe Abschnitt »Epidemiologie«) (3) zu senken und damit therapeutische Versorgung und Ergebnisse zu verbessern. Die Beleglage der bislang hierfür vorhandenen Studien ist jedoch widersprüchlich und verbesserungswürdig (21–28).

Während die US Preventive Services Task Force (21;26) aus der Datenlage randomisierter kontrollierter Studien in der Primärversorgung eine Empfehlung zum Screening für erwachsene Patienten besonders im Rahmen komplexer Programme zu Erkennung, Therapie und Nachsorge und das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (22;28) eingeschränkt für Patienten mit höherem Risiko (z. B. depressive Episoden in Anamnese oder Familienanamnese, schwere, behindernde körperliche Erkrankungen, psychiatrische Erkrankungen wie z. B. Demenz) ableiten, kommt die Cochrane Collaboration (23) bei ihrer allein auf die Prüfung des Screeninginstrumentes gerichteten Auswertung der Studien zu der Schlussfolgerung, dass diese keinen oder kaum einen nachweislichen Einfluss auf Erkennung, Behandlung oder Behandlungsergebnis von Depressionen haben. Generell werden weitere, qualitativ hochwertige Langzeituntersuchungen zu Effektivität und Kosten als wünschenswert angesehen.

Tabelle 1: Klassifikation der Depression nach ICD-10

F 31	Bipolare affektive Störung		
F 32 bzw. 33	Depressive Episode bzw. Rezidivierende depressive Störung		
	leicht	zwei Hauptsymptome + zwei Zusatzsymptome	≥ zwei Wochen
	mittelgradig	zwei Hauptsymptome + drei bis vier Zusatzsymptome	≥ zwei Wochen
	schwer	drei Hauptsymptome + vier Zusatzsymptome	≥ zwei Wochen
F 34.1	Dysthymie		
	Milde (nicht rezidivierende), im jungen Erwachsenenalter beginnende, über zwei Jahre anhaltende depressive Verstimmung		
F 06.32	Organische depressive Störung		

Als Beispiele dieser Screening-instrumente seien der »WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden« (29;30) (Abbildung 1) und der »Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)« (31;32) genannt. Es finden sich Hinweise, dass der WHO-5-Fragebogen im Vergleich zum PHQ-D Vorteile hinsichtlich Sensitivität und Praktikabilität aufweist, allerdings auf Kosten einer etwas geringeren Spezifität (33–35).

Eine Alternative stellt der so genannte Zwei-Fragen-Test dar, der als genauso effektiv wie ausführlichere Screening-instrumente angesehen wird (21;22;26;28;34;36), zitiert nach (37):

1. Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig, bedrückt oder hoffnungslos?
2. Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?

Neben der widersprüchlichen Datenlage muss beim Einsatz solcher Screening-instrumente beachtet werden, dass bei der in Praxen gegebenen epidemiologischen Verteilung auch sehr viele unspezifische Klagen bzw. falsch positive Befunde erfasst werden und sich damit gegebenenfalls die Gefahr einer Überdiagnostik und -therapie ergibt. Wichtig ist eine klinische Sensibilität des Arztes

für psychische Auffälligkeiten. Eine depressive Niedergeschlagenheit ist den Patienten häufig durch Gesichtsausdruck, Haltung und Sprachduktus anzumerken.

Ergeben sich durch ein Screening oder vor allem aus dem klinischen Eindruck Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer Depression, so müssen vom Hausarzt die wichtigsten Kernsymptome abgefragt werden. Als Erinnerungstütze kann die in Abbildung 2 gezeigte Checkliste mit den Diagnosekriterien nach ICD-10 für die unipolare Depression hilfreich sein. Die depressive Stimmung ist zusammen mit einer sich meist auf alle Lebens-

Abbildung 1: WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden (WHO-5 Well Being Index), WHO, 1998 (30)

In den letzten beiden Wochen	Die ganze Zeit (5)	Meistens (4)	Über die Hälfte der Zeit (3)	Weniger als die Hälfte der Zeit (2)	Ab und zu (1)	Zu keinem Zeitpunkt (0)
1 Ich bin froh und guter Laune	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Ich fühle mich ruhig und entspannt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Ich fühle mich aktiv und voller Energie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Beim Aufwachen fühle ich mich frisch und ausgeruht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Mein Alltag ist voller Dinge die mich interessieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Der WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden (29;30) ist von den Patienten im Wartezimmer auszufüllen. Das Ergebnis kommt durch einfaches Addieren der vergebenen Punktwerte (5–0) zustande und erstreckt sich von 0 bis maximal 25, wobei 0 geringstes Wohlbefinden bzw. niedrigste Lebensqualität und 25 größtes Wohlbefinden und höchste Lebensqualität bezeichnen. Bei einem Score < 13 besteht Verdacht auf eine depressive Störung, und es muss gezielt nachgefragt werden.

Tabelle 2: Prädiktoren für Suizid

- Frühere Suizidversuche
- Höheres Alter
- Suizid in der Verwandtschaft
- Sehr schwere Depression
- Sehr ausgeprägte Schuldgefühle
- Fehlende familiäre und soziale Bindungen
- Verlust des sozialen Umfelds oder des Berufs
- Entwurzelung und Trennung
- Kränkungen durch Zurückweisungen oder eigenes (oft vermeintliches) Fehlverhalten
- Substanzabhängigkeit

nicht pathologische Stimmungszustände sind und keine Indikation für eine antidepressive Therapie darstellen. Das Kernsymptom einer depressiven Verstimmung geht typischerweise mit Zusatzsymptomen einher. Mindestens zwei dieser Hauptsymptome sollten zusammen mit mindestens zwei der Zusatzsymptome über mindestens zwei Wochen vorhanden sein. Unter diffusen Angstsymptomen leiden zudem 70 % aller depressiven Patienten.

In jedem Fall muss bei Vorliegen einer depressiven Symptomatik die **Suizidalität** aktiv exploriert werden. Abzuklären ist, ob Suizidideen bzw. -absichten vorliegen, ob Suizidversuche in der Vorgeschichte vorhanden sind und ob ein depressiver Wahn oder andere Risikofaktoren hinsichtlich einer erhöhten Suizidgefährdung wie soziale Vereinsamung, existentielle Krisen oder Suizidversuche im näheren Umfeld vorliegen (Tabelle 2).

bereiche erstreckenden Interessen- und Freudlosigkeit sowie der Antriebslosigkeit das Hauptkriterium für die Diagnose einer Depression. Diese depressive Verstimmung im Sinn eines Verlustes der inneren emotionalen Erlebens- und

Schwingungsfähigkeit ist abzugrenzen von vielfältigen anderen Varianten schlechter Stimmung (Lustlosigkeit, »Null Bock«, Verzweiflung, Missmut, Säuernis, Abgeschlagenheit oder Ärger und Verbitterung u. a.), die normale,

Abbildung 2: Checkliste für die Diagnose einer depressiven Erkrankung (entsprechend ICD-10-Kriterien für eine depressive Störung)

Klagt der Patient mindestens seit zwei Wochen über

Hauptsymptome

A

- 1 Depressive Stimmung
- 2 Interesse- / Freudlosigkeit
- 3 Antriebsstörung / Energieverlust / Müdigkeit

ja nein

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Zusatzsymptome

B

- 4 Verlust von Selbstwertgefühl / Selbstvertrauen / übertriebene Schuldgefühle
- 5 Todes- / Suizidgedanken
- 6 Denk- / Konzentrationsstörungen / Entscheidungsunfähigkeit
- 7 Psychomotorische Unruhe oder Gehemmtsein
- 8 Schlafstörungen
- 9 Appetit- / Gewichtsverlust

ja nein

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Sind mindestens zwei Hauptsymptome **A** und mindestens zwei der Zusatzsymptome **B** vorhanden, ist von einer behandlungsbedürftigen depressiven Episode auszugehen.

Der Arzt sollte bereits im ersten Gespräch dafür sorgen, dass sich eine tragfähige Beziehung zu dem Patienten entwickelt. Er sollte vermitteln, dass Suizidalität in diesem Zusammenhang nichts Außergewöhnliches ist, sondern vorübergehend auftreten kann und in der Regel nichts mit einer Bilanz zu tun hat. Dabei sollte auch Hoffnung gegeben werden, dass sich dieser Zustand unter angemessener Behandlung wieder bessert. Jeder Arzt sollte die richtigen, persönlichen Worte parat haben, mit denen er das schwierige Gespräch zur Abklärung der Suizidalität einleiten kann (z. B. »Sie machen auf mich einen verzweifelten Eindruck. Haben Sie die Freude am Leben verloren und vielleicht in letzter Zeit sogar daran gedacht, sich das Leben zu nehmen?«). Je nach Antwort muss weiter nachgefragt werden.

In Tabelle 3 sind Möglichkeiten aufgeführt, wie bei Suizidalität zusätzlich zur konsequenten antidepressiven Behandlung reagiert werden kann.

Depressionen haben viele Gesichter. Häufige Ausprägungsformen sind:

- **Das gehemmt-depressive Syndrom** mit Antriebsverminderung, meist auch verlangsamter Psychomotorik und Denkverlangsamung. Häufig klagen die Patienten auch über Konzentrations- und Gedächtnisstörungen.
- **Das agitiert-depressive Syndrom**, wobei meist klagendes, rastloses Verhalten im Vordergrund steht.
- Die **somatisierte Depression**, bei der körperliche Beschwerden für den Patienten im Vordergrund stehen und die depressive Stimmung nicht wahrgenommen oder lediglich als Folge der körperlichen Beschwerden interpretiert wird.
- **Das wahnhaft-depressive Syndrom**, bei dem zur Depression passende Wahnthemen bestehen. Der Wahn ist dabei als eine unverrückbare, undiskutierbare und mit der Realität nicht in Einklang zu bringende Fehlüberzeugung anzusehen. Hierzu zählen z. B. der Verarmungswahn, der Schuld- und Versündigungswahn oder der hypochondrische Wahn.

Tabelle 3: Mögliche Schritte bei Suizidalität

- Kurzfristige Wiedereinbestellung
- Krisenplan besprechen
- Hoffnungslosigkeit und verbliebene Hoffnungen gezielt ansprechen
- Antisuiizidpakt schließen
- Angehörige hinzuziehen
- Soziale Betreuung sicherstellen
- Medikamentöse Entlastung (Anxiolytika)
- Verordnung von Antidepressiva mit geringer Toxizität
- Medikation nur in kleinen Packungseinheiten
- Überweisung zum Facharzt
- Stationäre Einweisung

Differentialdiagnostik

Im Folgenden einige in der Primärvorsorgung wichtige differentialdiagnostische Überlegungen:

Depressive Erkrankung versus passagerer Verstimmungszustand

Die Abgrenzung einer depressiven Verstimmung nach negativen Lebensereignissen (z. B. Verlusterlebnisse) oder bei schwierigen Lebensumständen von einer depressiven Erkrankung ist wohl das häufigste diagnostische Problem. Dies gilt insbesondere für Menschen im höheren Alter, die häufig mit Verlusterlebnissen konfrontiert sind.

Auch in derartigen Situationen gibt es relativ trennscharfe Krankheitszeichen, die in den meisten Fällen eine klare diagnostische Abgrenzung ermöglichen:

- **Starrer Affekt.** Depressive Stimmung und Freudlosigkeit sind auch durch positive, sonst als freudig erlebte Ereignisse nicht beeinflussbar.
- **Gefühl der Gefühllosigkeit.** Bei schweren Depressionen berichten die Patienten, keine Traurigkeit oder andere Gefühle empfinden zu können, sich als innerlich tot, als versteinert zu erleben, nicht mehr weinen zu können.
- **Tagesschwankungen** der Depressionsschwere, typischerweise mit Morgentief.
- Inadäquate **Schuldgefühle** (z. B. eine Belastung für die Umwelt zu sein).
- **Depressiver Wahn.**

■ Suizidalität.

- Depressive Episoden in der **Vorgeschichte**.
- **Familiäre Belastung**, insbesondere depressive Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades.

Organische depressive Störung

Zum Ausschluss organischer Ursachen für das depressive Syndrom (z. B. zerebrovaskuläre Erkrankung, Infektionen, Schilddrüsenunterfunktion, Arzneimittel) sind, insbesondere bei Ersterkrankung, eine Labordiagnostik inklusive Schilddrüsenwerte (TSH) und evtl. eine bildgebende Diagnostik erforderlich.

Bipolare affektive Störung

Die Abgrenzung einer bipolaren von einer unipolaren affektiven Störung hat therapeutische Konsequenzen. Hierfür ist die Anamnese zur Erfassung manischer Episoden (bipolar I) oder hypomanner Schwankungen im Anschluss an eine depressive Episode (bipolar II) entscheidend. Gehobene Stimmung, Größenideen, gesteigerter Antrieb mit Rededrang, oft auch »Kaufrausch«, Gereiztheit, fehlendes Schlafbedürfnis sind Symptome einer manischen Episode.

Schizoaffective Störung

Hier kommt es neben den affektiven (depressiven oder manischen) Symptomen gleichzeitig oder höchstens durch einige Tage getrennt zum Auftreten schizophrener Symptome.

Generalisierte Angststörung

Siehe Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Therapie von Angst- und Zwangsstörungen (38).

Demenzielle Erkrankung

Besondere Aufmerksamkeit verdienen Patienten, die in höherem Alter erstmals

an einer depressiven Episode erkranken und in dieser über kognitive Störungen (Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Sprech- und Denkhemmung) klagen. Es ist gut belegt, dass diese im weiteren Verlauf durchaus ein demenzielles Syndrom entwickeln können, sodass bei diesen Patienten eine Demenz-Diagnostik respektive eine

sorgfältige differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen Demenz und depressiver Pseudodemenz gerechtfertigt ist (Tabelle 4).

Tabelle 4: Unterscheidungsmerkmale für die Differentialdiagnose Depression versus Alzheimer-Demenz nach Möller, Laux, Kapfhammer (357) und Stoppe (358).

Merkmal	Morbus Alzheimer	Depression
<i>Schweregrad der kognitiven Störung</i>	Alle Grade	Korreliert mit Schwere der Depression
<i>Beginn</i>	Schleichend	Relativ plötzlich
<i>Dauer</i>	Über sechs Monate	Meist unter sechs Monaten
<i>Beschwerdeschilderung</i>	Bagatellisierend	Aggravierend
<i>Affektive Befundschwankung</i>	Ausgeprägt	Gering
<i>Befindlichkeitsverlauf</i>	Leistungstief am Abend	Stimmungstief am Morgen
<i>Orientierungsstörungen</i>	Ja, jedoch am Anfang nicht	Nein
<i>Alltagskompetenz</i>	Eingeschränkt	Erhalten
<i>Störungen von Sprache, Praxie und Visuokonstruktion</i>	Ja	Nein
Merke: <ul style="list-style-type: none"> ■ Eine depressive Störung kann Merkmale einer frühen Demenz zeigen, besonders Gedächtnisstörungen, Verlangsamung des Denkens und Mangel an Spontanität. ■ Bei Erstmanifestation einer Depression mit kognitiven Störungen im höheren Lebensalter sollte immer an eine beginnende Demenz gedacht werden. ■ Eine Depression und eine Demenz können oft zusammen auftreten! ■ Im Zweifel sollte immer (auch) die Depression behandelt werden. 		

Indikationsstellung zur Therapie

Unterschieden werden muss zwischen

- der akut antidepressiven **Behandlung zur Durchbrechung der depressiven Episode mit anschließender remissionsstabilisierender Erhaltungstherapie** und
- der rückfallverhütenden **Langzeitbehandlung** zur Verhütung des Auftretens neuer depressiver Episoden (siehe Abbildung 3).

Akute Episoden klingen in der Praxis oft in kurzer Zeit spontan ab. Bei Patienten mit leichter Depression, die keine Therapie wünschen oder bei denen eine kurzfristige Besserung zu erwarten ist, kann gegebenenfalls zunächst für etwa zwei Wochen eine abwartende Haltung eingenommen werden (»watchful waiting«, beobachtendes Abwarten).

Die wichtigsten Bausteine der **akut antidepressiven und remissionsstabilisierenden Therapie** sind die Pharmakotherapie und die Psychotherapie (z. B. kognitive Verhaltenstherapie, interpersonelle Therapie (IPT)). Als akzessorische Verfahren sind bei manchen Patienten der Schlafentzug und bei der kleinen Gruppe der Patienten mit saisonal abhängiger Depression die Lichttherapie hilfreich. Bei therapieresistenten Patienten ist die Elektrokrampftherapie

(EKT) das wirksamste therapeutische Verfahren.

Die wichtigsten Bausteine der **rückfallverhütenden Behandlung** sind bei unipolaren Depressionen (ICD-10: F 32, F 33) die Weiterführung der Medikation mit dem in der Akuttherapie erfolgreichen Antidepressivum bzw. die Neueinstellung auf ein Lithiumsalz. Letzteres ist jedoch eine Alternative, die entsprechende Erfahrung und eine enge Arzt-Patienten-Kooperation erfordert. Bei bipolaren affektiven Störungen (ICD-10: F 31) kommen primär die Langzeitbehandlung mit Lithium und in zweiter Linie Carbamazepin in Frage. Für spezielle Fälle sind mit eingeschränkter Indikation auch Lamotrigin und Olanzapin zugelassen. Für die Psychotherapie ist ebenfalls eine rezidivprophylaktische Wirkung gezeigt worden (siehe Abschnitt B »Rezidivprophylaxe«).

Bei leichter bis mittelschwerer Depression ohne komplizierende Faktoren kann die Therapie durch den Hausarzt erfolgen. Bei mittelschwerer bis schwerer Depression oder komplizierenden Faktoren ist eine Überweisung zum Facharzt bzw. in die Klinik zu empfehlen (siehe Tabelle 5). Bei akuter Suizidalität ist eine Einweisung des Patienten in die Klinik, gegebenenfalls auch gegen seinen Willen, in manchen Fällen nicht zu umgehen. Auch bei Therapieresistenz (siehe auch Abschnitt »Maßnahmen bei unzureichendem Therapieansprechen«),

Komorbidität oder Multimedikation gestaltet sich die Therapie meist komplizierter. Gleiches gilt häufig für depressive Episoden im Rahmen bipolarer affektiver Störungen. Sobald sich ein chronischer Verlauf abzeichnet, sind rechtzeitig auch (ambulante oder eventuell stationäre) rehabilitative Maßnahmen in Erwägung zu ziehen, zu denen es durchaus Daten aus der Qualitätssicherung der Rentenversicherungen gibt, die allerdings nicht in nationalen und internationalen Zeitschriften publiziert vorliegen.

Therapieziele

- Akute Linderung von Angst und Unruhe, Schlafstörungen, Suizidalität
- Verkürzung bzw. Beendigung der depressiven Episode
- Stabilisierung der erreichten Besserung durch Verhinderung des Wiederauftretens der gegenwärtigen Symptomatik (Remissionsstabilisierung) sowie durch Verhinderung des Auftretens neuer Episoden (Rückfallverhütung)
- Suizidprävention (mittel- und langfristige)
- Sicherung der Teilhabe am familiären, sozialen und beruflichen Leben

Tabelle 5: Überweisungskriterien nach Härter, Bermejo, Schneider (37)

Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Nervenarzt	Stationäre Behandlung
<ul style="list-style-type: none"> ■ Unklare psychiatrische Diagnose ■ Mittelschwere bis schwere Symptomatik ■ Psychotische Symptome oder depressiver Stupor ■ Schwere psychosoziale Probleme ■ Suizidale Gefährdung ■ Psychiatrische Komorbidität und Substanzabhängigkeit/-missbrauch ■ Notwendigkeit der Kombination von Antidepressiva mit anderen Medikamenten ■ Fehlende Besserung nach sechs Wochen Behandlung trotz guter Compliance und ausreichendem Plasmaspiegel 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Akute Suizidalität und/oder Fremdgefährdung ■ Deutliche psychotische Symptome ■ Behandlungsgefährdende psychosoziale Probleme (z. B. schwere akute familiäre und/oder berufliche Konflikte, traumatische Erlebnisse, akute Zuspitzung psychosozialer Probleme) ■ Fehlen eines tragfähigen sozialen Netzwerkes oder drohende Verwahrlosung ■ Ambulante Therapieresistenz

Nichtmedikamentöse Therapie

Psychotherapie

An erster Stelle steht das **ärztliche Gespräch**. Bei schwereren Depressionen sollte eine stützende Grundhaltung eingenommen werden. Insbesondere ist es in vielen Fällen wichtig, durch Vermittlung eines auch biologisch fundierten Krankheitsmodells den Patienten von Schuld- und Insuffizienzgefühlen zu entlasten. Entscheidend sind auch eine stabile Zuversicht des Arztes und die Vermittlung der Information, dass gute therapeutische Möglichkeiten bei depressiven Erkrankungen zur Verfügung stehen. Eine Konfrontation mit inneren oder äußeren Konflikten ist bei schweren Depressionen in der akuten Phase zu vermeiden. Bei leichteren Depressionsformen und der Dysthymie kann im Rahmen des ärztlichen Gesprächs die Förderung der Eigenverantwortung und Eigeninitiative sinnvoll sein.

Eine alleinige **Psychotherapie** kann bei leichter bis mittelgradiger Depression empfohlen werden und ist bei Kontraindikationen oder Ablehnung einer medikamentösen Therapie indiziert (22;28;37). Eine Kombination von medikamentöser und Psychotherapie ist vor allem bei unzureichendem Erfolg einer Monotherapie indiziert (37). Als spezifische Psychotherapien haben die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) und die interpersonelle Therapie (IPT) ihre Wirksamkeit bei leichten und mittelschweren Depressionen am besten belegt (39–48). Zur detaillierteren Darstellung der Wertigkeit einzelner psychotherapeutischer Methoden sei auf die Versorgungsleitlinien zur Diagnostik und Therapie depressiver Störungen in der hausärztlichen Praxis verwiesen (37).

Bei der **kognitiven Verhaltenstherapie** geht es um den Aufbau angenehmer und den Abbau belastender Erfahrungen durch Erarbeitung eines Tagesplanes, um Verbesserung der sozialen Wahrnehmung und den Aufbau neuer sozialer Kompetenzen, um die Veränderung von depressiven Einstellungen und Überzeugungen, um die Unterbrechung depressiver Gedankenkreise

und um die Stabilisierung der erreichten Veränderungen durch Übungen im Alltag.

Bei der **interpersonellen Therapie** stehen die Klärung und Bearbeitung von interpersonellen Problemen wie zwischenmenschliche Konflikte oder soziale Rollenveränderungen im Vordergrund.

Schlafentzug

Durch ein vollständiges Vermeiden des Schlafes (vor allem in der zweiten Nachthälfte) kann bei vielen Patienten vorübergehend die depressive Symptomatik deutlich gebessert werden. Dieser durch zahlreiche Studien eindeutig belegte Effekt klingt jedoch am zweiten bzw. dritten Tag nach dem Schlafentzug in den meisten Fällen wieder ab und wird deshalb bis zu einem stabilen Effekt mehrmals wiederholt. Die Erfahrung, dass allein durch einen Schlafentzug die Depression durchbrochen werden kann, ist für viele Patienten ein Grund zur Hoffnung. In den meisten Fällen bietet sich dieses Verfahren nur im Rahmen eines stationären Aufenthaltes an. Vereinzelt führen Patienten, die stationär gute Erfahrungen gemacht haben, Schlafentzüge jedoch auch zu Hause durch.

Lichttherapie

Die Wirksamkeit der Lichttherapie ist lediglich bei der kleinen Gruppe der Patienten mit saisonal abhängigen Depressionen gut belegt (49–54). Bei diesen Patienten bestehen im Unterschied zu den sonstigen depressiven Erkrankungen ein regelhaftes Auftreten in den Herbst- und Wintermonaten und zudem ein vermehrtes Schlafbedürfnis sowie Auftreten von Heißhunger. Im Rahmen der Lichttherapie setzt sich der Patient Licht von mindestens 2500 Lux, besser 10.000 Lux aus, und zwar täglich bis zu einer Woche oder länger, am besten vormittags für 30 bis 40 Minuten. In unseren Breiten bietet jedoch auch an einem bewölkten Wintertag ein Tagesspaziergang eine vergleichbare Lichtzufuhr und zusätzlich Bewegung und Frischluft, sodass den Patienten die Anschaffung eines Lichttherapiegerätes meist nicht zu empfehlen ist (55).

Elektrokrampftherapie (EKT)

Bei Patienten mit schweren, insbesondere wahnhaften Depressionen, die auf mehrere Therapieversuche mit Antidepressiva oder Psychotherapie nicht ausreichend angesprochen haben, ist die Elektrokrampftherapie (EKT) das wirksamste Verfahren (56–59). Durch neue Stimulationstechniken mit kurzen Stromimpulsen und lediglich non-dominanter, unilateraler Stimulation sowie durch Muskelrelaxation und Kurznarkose konnten das Risiko des Verfahrens sowie die Nebenwirkungen und Belastung der Patienten deutlich gesenkt werden. Es bleiben das Narkoserisiko, die Gefahr von Blutdruckschwankungen und vorübergehenden Gedächtnisstörungen. Die EKT wird in Deutschland in der Regel nur stationär durchgeführt, meistens in Universitätskliniken.

Für die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist die antidepressive Wirksamkeit nicht belegt (60).

Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie wird getrennt für die Hauptziele

- A1** Beendigung der depressiven Episode
- A2** Anschließende Erhaltungstherapie zur Remissionsstabilisierung
- B** Rezidivprophylaxe

dargestellt. Die Synopsis in Abbildung 3 stellt schematisch die Schritte bei der akuten antidepressiven Pharmakotherapie dar.

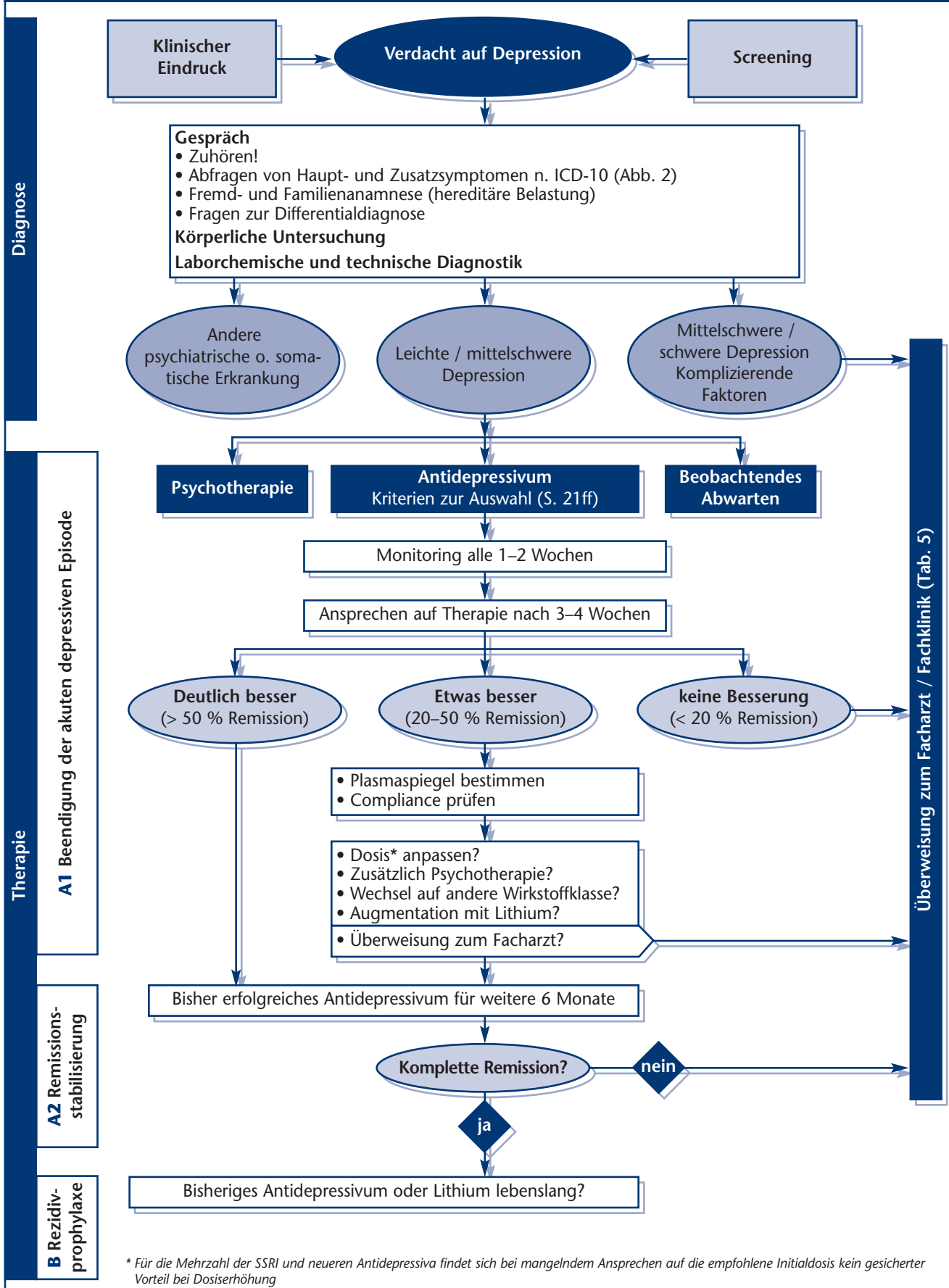
A1 Behandlung der akuten depressiven Episode

Antidepressiva

Für die Indikation **depressive Störung** steht eine große Zahl von in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln zur Verfügung. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit wird auf die wichtigen Substanzgruppen und Substanzen im Folgenden eingegangen.

Modellvorstellungen zum Wirkmechanismus der Antidepressiva gehen unter anderem davon aus, dass diese die

Abbildung 3: Synopsis zur hausärztlichen Diagnostik und antidepressiven Pharmakotherapie (unter Berücksichtigung der Versorgungsleitlinien zur Diagnostik und Therapie depressiver Störungen in der hausärztlichen Praxis (37)). Ein entsprechend sinngemäß gestuftes Verfahren ist auch bei Psychotherapie oder beobachtendem Abwarten erforderlich.



zentrale serotonerge und/oder noradrenerge Neurotransmission beeinflussen.

Zu Antidepressiva liegen zahlreiche klinische Studien vor. Als Nachweis einer klinisch relevanten **Wirksamkeit** bei der akuten antidepressiven Behandlung wird in plazebokontrollierten klinischen Studien eine mindestens fünfzigprozentige Verbesserung anhand der üblichen Instrumente (z. B. Hamilton Rating Scale for Depression) angesehen (61–63). In derartigen Therapiestudien beträgt die **Response rate** für Antidepressiva meist nicht mehr als 50–75 %, bei Response-raten für Plazebo um die 25–33 % (22; 28; 64–67). Dabei variiert die Response für Plazebo zwischen den einzelnen Studien und scheint in neueren Studien zuzunehmen und vom Schweregrad der Depression abzuhängen (67; 68). Kritisch anzumerken ist in diesem Zusammenhang auch, dass die überwiegend verwendete Hamilton-Rating-Skala als Basis der Wirksamkeitsbeurteilung kein optimales Instrument darstellt (69), die Studien in der Regel klein (unter 100 Patienten) und recht kurz (meist unter sieben Wochen) waren und somit nichts über die Wirksamkeit bzw. Remissionsrate nach sechs Monaten aussagen, obwohl empfohlen wird, die antidepressive Medikation über diesen Zeitraum beizubehalten (64).

Zur Einschätzung der Wirksamkeit wurden die Daten von Studien mit Antidepressiva in umfangreichen Metaanalysen bzw. systematischen Reviews zusammengefasst, so z. B. von der Agency for Health Care Policy and Research, dem National Collaborating Centre for Mental Health des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) und der Cochrane Collaboration, deren Ergebnisse auch hier als wichtige Grundlage für die Bewertung dienen (22; 28; 64).


Neben plazebokontrollierten Studien zur Prüfung der Wirksamkeit finden sich auch viele Vergleichsstudien zwischen verschiedenen Antidepressiva. Sichere Nachweise zur **Überlegenheit** eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffgruppe können jedoch aus den zahlreichen Vergleichsstudien zwischen Prüf- und Standardsubstanz, die meist nur die Nicht-Unterlegenheit prüfen, kaum abgeleitet werden.

Bei vielen Patienten kann wegen ungenügendem Ansprechen trotz optimierter Primärtherapie unter Umständen ein zweiter Therapieversuch mit einem Antidepressivum aus einer anderen Wirkstoffgruppe erforderlich sein (siehe Abschnitt »Maßnahmen bei unzureichendem Therapieansprechen« und Abbildung 3). Nach Abklingen der depressiven Symptomatik sollte die antidepressive Medikation im Sinne einer Erhaltungstherapie in unveränderter Dosierung über sechs Monate weitergeführt werden (22; 28; 70; 71).

Zu Verträglichkeitsproblemen siehe auch entsprechende Fachinformationen zu den einzelnen Antidepressiva.

Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI*)

Diese schon länger eingeführten Antidepressiva (Tabelle 6a) bewirken in unterschiedlichem Ausmaß eine Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt. Hierdurch wird die zentrale serotonerge und noradrenerge Neurotransmission erhöht. NSMRI haben jedoch zusätzlich eine blockierende Wirkung auf eine Reihe von Rezeptoren, wie z. B. zentrale und periphere cholinerge, histaminerge oder α_1 -adrenerge Rezeptoren. Diese zusätzlichen blockierenden Wirkungen erklären einen Großteil der Nebenwirkungen der NSMRI, wie z. B. die peripheren und zentralen anticholinergen sowie einen Teil der kardiovaskulären Nebenwirkungen (72).


 Die Wirksamkeit aller NSMRI ist bei der Behandlung akuter depressiver Störungen ähnlich und anhand zahlreicher plazebokontrollierter Studien belegt (22; 28; 64; 73–80).


Unerwünschte Wirkungen: siehe auch Abschnitt »Verträglichkeit« und Tabelle 6a. Die insbesondere bei älteren Patienten und bei Patienten mit kardialen Erkrankungen oder bei Überdosierungen mit NSMRI wichtigsten **kardio-**

vaskulären Nebenwirkungen sind orthostatische Hypotonie, Erregungsleitungsstörungen und Herzfrequenzanstieg (81; 82). Die orthostatische Hypotonie wird erklärt durch die Blockade peripherer α_1 -Rezeptoren und zentrale Mechanismen, wobei sekundäre Amine wie z. B. Nortriptylin und Desipramin mit vergleichsweise seltenerem Auftreten von hypotonen Reaktionen einhergehen (74; 82–84). Kardiale Erregungsleitungsstörungen bzw. Herzrhythmusstörungen sind bedingt durch chinidinartige (Typ IA) antiarrhythmische Eigenschaften der NSMRI, die zu einer Verlängerung der PQ-, QRS- und QT-Intervalle im EKG führen. Dies begründet die Notwendigkeit von EKG-Kontrollen vor und unter der Behandlung. NSMRI mit starken serotoninagonistischen Eigenschaften (insbesondere Clomipramin) können in Kombination mit anderen Serotoninagonisten (siehe unten) ein Serotonin-Syndrom auslösen. **Insbesondere bei Herzkreislauferkrankungen, Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie, Pylorusstenose und anderen ausgeprägten intestinalen Stenosen, schwerer Obstipation, kognitiven Störungen, Krampfleiden oder Verwirrheitszuständen bzw. Delir sollten keine NSMRI eingesetzt werden.**

Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)

Die Gruppe der selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) (Tabelle 6b) erhöht die zentrale serotonerge Neurotransmission durch selektive Hemmung der Rückaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt. Hieraus lassen sich die antidepressiven Wirkungen, aber auch die Nebenwirkungen erklären.

 Die Wirksamkeit der SSRI bei der Behandlung der akuten depressiven Episode ist in mehreren klinischen Studien gegenüber Plazebo gesichert (22; 28; 64; 73; 74; 77–80; 85–91).

 Vergleichende klinische Studien ergaben keine klinisch bedeutsamen Wirksamkeitsunterschiede zwischen SSRI und NSMRI (22; 28; 64; 74; 77; 78; 80; 86; 91–100).

* Nach einer traditionellen Nomenklatur, die auf die chemische Struktur statt auf den Wirkungsmechanismus abzielt, werden NSMRI auch als »Trizyklika« bezeichnet.

Aufgrund der übereinstimmenden Ergebnisse einiger auch kontrollierter Studien ist allerdings fraglich, ob SSRI bei Patienten mit schweren, stationär behandelten Depressionen eine den NSMRI gleichwertige Wirksamkeit besitzen (93;94).

Unerwünschte Wirkungen: siehe auch Abschnitt »Verträglichkeit« und Tabelle 6b. Häufig treten unter anderem **Übelkeit**, anfänglich auch **Agitiertheit**

oder im späteren Behandlungsverlauf eine **sexuelle Dysfunktion** auf. Da SSRI auf andere Rezeptoren keine wesentliche blockierende Wirkung ausüben, weisen sie ein anderes, für viele Patienten günstigeres Nebenwirkungsprofil auf als die NSMRI. Selten können SSRI durch Hemmung der Serotoninaufnahme in die Thrombozyten das Auftreten von **Blutungen** (gastrointestinal, urogenital, intrazerebral, periopera-

tiv) begünstigen. Bei Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika (inkl. niedrigdosierter Acetylsalicylsäure), älteren Patienten oder gastrointestinalen Blutungen in der Anamnese erhöht sich das Risiko weiter (101–106).

Insbesondere bei Kombination mehrerer serotoninagonistischer Substanzen (z. B. Kombination mit MAO-A-Hemmern oder Clomipramin) besteht die Gefahr der Entwicklung eines **Serotonin-**

Tabelle 6 a: Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI¹) : Initial- und Standardtagesdosen. Die Dosierungsangaben erfolgten unter Berücksichtigung der Leitlinien der American Psychiatric Association, der World Federation of Societies of Biological Psychiatry und des Kompetenznetzes Depression, Suizidalität (37;65;92). UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, IA: Arzneimittelinteraktionen, pd: pharmakodynamische IA, pk: pharmakokinetische IA, KI: Kontraindikationen.

Angegeben sind empfohlener Plasmaspiegelbereich und Empfehlungsgrad zur Anwendung von Plasmaspiegelmessungen bei Eindosierung: (1) Sehr empfohlen, (2) Empfohlen, (3) Sinnvoll, (4) Wahrscheinlich sinnvoll, (5) Nicht empfohlen nach The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Psychiatry 2004 (359).

Wirkstoff	Tagesdosen (mg/Tag)		Plasmaspiegel (ng/ml)	Empfehlungsgrad für TDM
	Anfangsdosis	Standardtagesdosis		
Amitriptylin	25–50	100–300	80–200 ¹	(1)
Amitriptylinoxid	30–60	100–300		
Clomipramin	25–50	100–250	175–450 ¹	(1)
Desipramin	25–50	100–250	100–300	(2)
Dibenzepin	120–180	240–480		
Doxepin	25–50	100–300	50–150 ¹	(3)
Imipramin	25–50	100–300	175–300 ¹	(1)
Maprotilin	25–50	100–225	125–200	(3)
Nortriptylin	25–50	50–200	70–170	(1)
Trimipramin	25–50	100–300	150–350	(3)

UAW^{}:** Anticholinerge Effekte: Mundtrockenheit, Miktions- und Akkommodationsstörungen, Obstipation, Hypohidrose, Ileus, Glaukomanfall; Gewichtszunahme; Sedierung; Orthostase-Reaktionen: Blutdruckabfall, Tachykardie, Schwindel; kardiale Erregungsleitungsstörungen; Ödeme; Blutbildungsstörungen; Leberwerterhöhung.

IA: Verstärkung der anticholinergen und/oder sedierenden Effekte bei Kombination mit anderen *Anticholinergika* oder zentraldämpfenden Stoffen: *Antihistaminika*, *Parkinsonmittel*, *Hypnotika/Sedativa/Tranquillantien*, *Neuroleptika*, *Anästhetika*, *Alkohol* (pd); Verminderte antihypertensive Wirkung von *Methyldopa* oder *Clonidin* (pd); Wirkungsverstärkung von *Sympathomimetika* (z. B. Blutdruckkrisen oder Arrhythmien bei sympathomimetikahaltigen *Lokalanästhetika*) (pd); Kombination mit nichtselektiven *MAO-Hemmern* (*Tranylcypromin*) vermeiden (hypertone Krisen, Hyperpyrexie, Krampfanfälle) (pd); Wirkungsverstärkung von *oralen Antikoagulantien* (pk); Wirkungsverstärkung durch die *SSRI Fluoxetin*, *Fluvoxamin*, *Paroxetin*, einige *Neuroleptika* (*Levomepromazin*, *Melperon*, *Thioridazin*), *Cimetidin* (pk); Wirkungsabschwächung (Enzyminduktion) durch *Antiepileptika* (*Phenytoin*, *Carbamazepin*, *Barbiturate*), *Rifampicin*, *Johanniskraut* (pk), *orale Kontrazeptiva* bzw. Zigarettenrauchen möglich. Clomipramin: Kombination mit *MAO-Hemmern* vermeiden (lebensgefährliches serotonerges Syndrom).

KI: Akute Intoxikationen mit zentral dämpfenden Stoffen inkl. Alkohol. Unbehandeltes Engwinkelglaukom. Akute Harnverhaltung, Pylorusstenose, paralytischer Ileus. Schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Vorsicht bei Prostatahypertrophie, intestinalen Stenoseierungen, schweren Leberschäden, erhöhter Krampfbereitschaft, Störung der Blutbildung, zerebrovaskulären Störungen und kardialer Vorschädigung, insbesondere Reizleitungsstörungen (Vorsicht bei Patienten mit vorbestehendem Schenkelblock). Strenge Indikation vorausgesetzt, ist Schwangerschaft, insbesondere nach dem 1. Trimenon, keine absolute KI. In der Stillzeit sollen NSMRI nicht genommen werden.

¹ Muttersubstanz + Hauptmetabolit

* Nach einer traditionellen Nomenklatur, die auf die chemische Struktur statt auf den Wirkungsmechanismus abzielt, werden NSMRI auch »Trizyklika« genannt.

** Aufgrund der Vielzahl der Nebenwirkungen und ihrer Variabilität zwischen den einzelnen Stoffen werden hier nur für die Wirkstoffgruppe typische UAW aufgeführt. Näheres siehe Fachinformationen oder spezielle Übersichtsliteratur.

Syndroms (Fieber, Schwitzen, gastro-intestinale Beschwerden, Tremor, Rigidität, Myoklonien, Gefahr von epileptischen Anfällen, Hyperreflexie, Agitiertheit und in schweren Fällen Verhaltens- und Bewusstseinsveränderungen).

Die SSRI Fluoxetin und Paroxetin sind Inhibitoren des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6, Fluvoxamin ist

Inhibitor von CYP1A2 und CYP2C19. Daher ist bei Kombination dieser SSRI mit Arzneimitteln, die Substrate der genannten CYPs sind, mit pharmakokinetischen **Wechselwirkungen** zu rechnen (siehe jeweilige Fachinformationen und Tabelle 6b). Citalopram und Sertralin haben ein vergleichsweise geringes pharmakokineti-

sches Interaktionspotential. Fluoxetin unterscheidet sich von den anderen SSRI durch eine Halbwertszeit von mehreren Tagen bzw. Wochen (Norfluoxetin, aktiver Metabolit), die bei Complianceproblemen gelegentlich von Vorteil sein kann, aber andererseits die flexible Steuerung der Therapie erschweren dürfte (87). Gerade bei älteren

Tabelle 6 b: Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI): Initial- und Standardtagesdosen. Die Dosierungsangaben erfolgten unter Berücksichtigung der Leitlinien der American Psychiatric Association, der World Federation of Societies of Biological Psychiatry, des Kompetenznetzes Depression, Suizidalität und des Report of the CSM Expert Working Group on the Safety of SSRI Antidepressants (37;65;92;229). Zur Dosierung von SSRI und neueren Antidepressiva siehe auch entsprechenden Abschnitt in der Therapieempfehlung. UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, IA: Arzneimittelinteraktionen, pd: pharmakodynamische IA, pk: pharmakokinetische IA, KI: Kontraindikationen.

Angegeben sind empfohlener Plasmaspiegelbereich und Empfehlungsgrad zur Anwendung von Plasmaspiegelmessungen bei Eindosierung: (1) Sehr empfohlen, (2) Empfohlen, (3) Sinnvoll, (4) Wahrscheinlich sinnvoll, (5) Nicht empfohlen nach The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Psychiatry 2004 (359).

Wirkstoff	Tagesdosen (mg/Tag)		Plasmaspiegel (ng/ml)	Empfehlungsgrad für TDM
	Anfangsdosis	Standardtagesdosis		
Citalopram	20	20–40	30–130	(3)
Escitalopram	10	10–20	15–80	(4)
Fluoxetin	20	20–40	120–300	(3)
Fluvoxamin	50	100–250	150–300	(4)
Paroxetin	20	20–40	70–120	(3)
Sertralin	50	50–200	10–50	(3)

UAW*: Häufig gastrointestinale (Übelkeit, Erbrechen) sowie exzitatorische (Unruhe, Schlafstörungen) UAW; Kopfschmerzen. Häufig Störungen der Sexualfunktion, insbesondere verzögerte Ejakulation sowie Orgasmusstörungen bei beiden Geschlechtern. Blutungsneigung kann erhöht sein. Gelegentlich Hautausschläge (Absetzen, wenn Fieber und immunallergische Symptome hinzutreten!). Hyponatriämie, SIADH. Selten extrapyramidal-motorische Störungen. Gelegentlich Sinusbradykardie. Im Vergleich zu NSMRI sehr viel geringere anticholinerge, adrenolytische, antihistaminerge und kardiotope UAW.
Citalopram: Kumulationsgefahr bei alten Patienten und Leberinsuffizienz. Paroxetin: Entzugssymptome bei abruptem Absetzen; bei Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 2,7 mg/dl) oder schwerer Leberinsuffizienz Dosis reduzieren. Sertralin: Dosisreduktion bei Leberinsuffizienz.

IA: Bei gleichzeitiger Verordnung von SSRI und anderen Medikamenten ist vorherige genaue Information über potentiell gefährliche IA notwendig (Fachinformation)! Die CYP-inhibierende Wirkung von Sertralin und Citalopram ist deutlich schwächer als die von Fluoxetin, Fluvoxamin und Paroxetin. Kombination mit MAO-Hemmern ist kontraindiziert: serotonerges Syndrom (Bauchkrämpfe, Kleinhirnzeichen, Myoklonus, Verwirrtheit, Schwitzen, Tachykardie, Hypertonie), auch Serotonin-Präkursoren (*Tryptophan*, *Oxitriptan*) oder *Carbamazepin* meiden (pd). Nebenwirkungsverstärkung auch bei Kombination mit *Johanniskraut*. *Lithium*: Verstärkung serotonerger Wirkungen möglich (pd). Verstärkung der Blutungsneigung durch *Acetylsalicylsäure*, *NSAR* und *orale Antikoagulantien* (Gerinnungsparameter) (pk). Fluoxetin und Paroxetin hemmen den CYP2D6-abhängigen Metabolismus einiger anderer Arzneistoffe (z. B. *trizyklische Antidepressiva*, *Neuroleptika* vom *Phenothiazin*-Typ, *Metoprolol*, *Klasse-IC-Antiarrhythmika*, *Codein* u. a.). Fluvoxamin hemmt den CYP1A2-abhängigen Metabolismus von Arzneistoffen (z. B. einige *NSMRI*, *Clozapin*, *Melatonin*, *Theophyllin*, *Zotepin*), bei denen Dosisreduktionen erforderlich sind (pk). Enzyminduktoren (*Phenytoin*, *Rifampicin*, *Phenobarbital*) können den Abbau von SSRI beschleunigen (pk).

KI: Kombination mit MAO-Hemmstoffen (s. o.). Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakavergiftungen. Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, erhöhte Krampfbereitschaft. Zumindest im 1. Trimenon der Schwangerschaft sollten SSRI nicht eingenommen werden, wenngleich neuere Studien kein erhöhtes teratogenes Risiko unter Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin berichtet haben.

* Aufgrund der Vielzahl der Nebenwirkungen und ihrer Variabilität zwischen den einzelnen Stoffen werden hier nur für die Wirkstoffgruppe typische UAW aufgeführt. Näheres siehe Fachinformationen oder spezielle Übersichtsliteratur.

Menschen ist auch auf **Hyponatriämien** zu achten, deren Auftreten durch entsprechende Komedikation wie z. B. Diuretika verstärkt werden kann. Zu Absetzreaktionen oder dem Risiko **suizidalen Verhaltens** siehe unter Abschnitt »Auswahl des primären Antidepressivums«.

Monoaminoxidase-(MAO-)Inhibitoren

In der ambulanten hausärztlichen Versorgung kommt als MAO-Inhibitor (Tabelle 6c) vor allem der reversible und selektive MAO-A-Hemmer Moclobemid in Frage.

Die akute antidepressive Wirksamkeit von Moclobemid wurde anhand mehrerer klinischer Studien gegenüber Placebo belegt (22;28;64;107–112).

In den vorliegenden verglichenen Studien konnten keine klinisch bedeutsamen Wirksamkeitsunterschiede zwischen Moclobemid und SSRI oder NSMRI gesichert werden (22;28;64;100;107;108;110–114).

Unerwünschte Wirkungen: siehe auch Tabelle 6c. Moclobemid weist ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf. Dies betrifft insbesondere geringere anticholinerge (Mundtrockenheit) und orthostatische Reaktionen im Vergleich zu NSMRI und ein geringeres pharmakodynamisches Interaktionspotential im Vergleich zu Tranylcypromin (22;28;115). Der irreversible MAO-Hemmer **Tranylcypromin** ist in der Handhabbarkeit schwieriger. Tranylcypromin erfordert eine konsequente tyraminarme Diät, bei deren Nichteinhaltung unter Umständen schwere Interaktionsreaktionen wie Blutdruckkrisen auftreten können. Sein Einsatz sollte daher der fachärztlichen Behandlung vorbehalten bleiben. Die Kombination von MAO-Hemmern mit Serotonininhibitoren wie SSRI oder dem NSMRI Clomipramin ist wegen der Gefahr eines **Serotonin-Syndroms** kontraindiziert. Bei Umstellung auf Moclobemid sind entsprechende Sicherheitsabstände zu beachten (siehe entsprechende Fachinformationen).

Weitere Antidepressiva

In den letzten Jahren wurde eine Reihe neuerer Antidepressiva wie z. B. Venlafaxin, Duloxetine, Mirtazapin und Reboxetin (Tabelle 6d) auf den Markt gebracht, die weitgehend selektiv die serotonerge und/oder noradrenerge Neurotransmission beeinflussen bei relativ günstigem Nebenwirkungsprofil.

Die akute antidepressive Wirksamkeit von **Venlafaxin** (116–121), **Duloxetine** (122–125), **Mirtazapin** (126–129) und **Reboxetin** (22;28;130–133) ist anhand plazebokontrollierter klinischer Studien gut belegt.

Im Vergleich zu NSMRI und SSRI scheinen Venlafaxin (99;117;120;134–145), **Duloxetine** (124;125), **Mirtazapin** (126;146–153) und **Reboxetin** (130;154) von weitgehend ähnlicher antidepressiver Wirksamkeit zu sein (22;28;64;92;100;114).

Venlafaxin und **Duloxetine** sind selektive Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren und werden deshalb auch als SSNRI bezeichnet. Bei die-

Tabelle 6 c: Monoaminoxidase-(MAO-)Inhibitoren: Initial- und Standardtagesdosen. Die Dosierungsangaben erfolgten unter Berücksichtigung der Leitlinien der American Psychiatric Association, der World Federation of Societies of Biological Psychiatry und des Kompetenznetzes Depression, Suizidalität (37;65;92). UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, IA: Arzneimittelinteraktionen, pd: pharmakodynamische IA, pk: pharmakokinetische IA, KI: Kontraindikationen.

Angegeben sind empfohlener Plasmaspiegelbereich und Empfehlungsgrad zur Anwendung von Plasmaspiegelmessungen bei Eindosierung: (1) Sehr empfohlen, (2) Empfohlen, (3) Sinnvoll, (4) Wahrscheinlich sinnvoll, (5) Nicht empfohlen nach The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Psychiatry 2004 (359).

Wirkstoff	Tagesdosen (mg/Tag)		Plasmaspiegel (ng/ml)	Empfehlungsgrad für TDM
	Anfangsdosis	Standardtagesdosis		
Moclobemid	150	300–600	300–1000	(4)
Tranylcypromin	10	20–40	0–50	(5)

UAW: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, gelegentlich gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Unruhe.

IA: Keine Kombination mit serotonergen Substanzen: SSRI, Clomipramin, Tryptophan, Triptanen, Sibutramin, Selegilin oder Venlafaxin (pd). Die Wirkung von Sympathomimetika (direkten oder indirekten) kann verstärkt werden (desgleichen durch hohe Mengen Tyramin-haltiger Nahrungsmittel: gealterter Käse, Sauerkraut, überreife Bananen, Hefeextrakte) (pd). Moclobemid verstärkt die Wirkung von Opioiden (pd). Moclobemid hemmt den CYP2D6- und den CYP2C19-abhängigen Metabolismus einiger anderer Arzneistoffe (z. B. NSMRI, Neuroleptika vom Phenthiazin-Typ, Metoprolol, Klasse-IC-Antiarrhythmika, Codein u. a.), bei denen Dosisreduktionen erforderlich sind (pk).

KI: Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakavergiftung. Phäochromozytom oder Thyreotoxikose. Möglichst nicht einsetzen bei Suizidalität oder erhöhter Krampfbereitschaft. Keine Kombination mit Opioiden oder serotonergen Antidepressiva.

* Aufgrund der Vielzahl der Nebenwirkungen und ihrer Variabilität zwischen den einzelnen Stoffen werden hier nur für die Wirkstoffgruppe typische UAW aufgeführt. Näheres siehe Fachinformationen oder spezielle Übersichtsliteratur.

sen Wirkstoffen sollte auf mögliche Erhöhungen von Herzfrequenz und Blutdruck geachtet werden (155–157). Nach den Empfehlungen des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) sollte Venlafaxin bei vorbestehenden Herz-Kreislaufkrankungen nicht verordnet werden (22;28). Auch bei Duloxetin ist häufig mit Übelkeit, trockenem Mund, Obstipation und Schlaflosigkeit zu rechnen (155;158) (siehe auch Tabelle 6d). Zu Absetzreaktionen siehe unter Abschnitt »Auswahl des primären Antidepressivums/Verträglichkeit«.

Mirtazapin führt indirekt zu einer verstärkten Noradrenalin- und Serotonin-Freisetzung im synaptischen Spalt und zu einer verstärkten, über 5-HT_{1A}-Rezeptoren vermittelten serotonergen Aktivität. Bei manchen Patienten erwünscht ist die sedierende Begleitwirkung von Mirtazapin, nachteilig jedoch die relativ häufige Gewichtszunahme.

Reboxetin ist ein selektiver Rückaufnahmehemmer von Noradrenalin (SNRI), zu dessen häufigsten Nebenwirkungen Schlaflosigkeit, Benommenheit, Mundtrockenheit, Übelkeit,

Schwitzen und bei Männern Miktionsbeschwerden und Harnverhaltung gehören (22;28).

Opipramol wird im ambulanten Bereich häufig eingesetzt, ist jedoch lediglich für generalisierte Angststörungen und somatoforme Störungen zugelassen.

Andere Antidepressiva der so genannten zweiten Generation wie z. B. Viloxazin, Trazodon und Mianserin werden weniger verordnet, sodass hier auf eine nähere Beschreibung verzichtet wird (159;160).

Tabelle 6 d: Neuere Antidepressiva: Initial- und Standardtagesdosen. Die Dosierungsangaben erfolgten unter Berücksichtigung der Leitlinien der American Psychiatric Association, der World Federation of Societies of Biological Psychiatry, des Kompetenznetzes Depression, Suizidalität und des Report of the CSM Expert Working Group on the Safety of SSRI Antidepressants (37;65;92;229). Zur Dosierung von SSRI und neueren Antidepressiva siehe auch entsprechenden Abschnitt in der Therapieempfehlung. UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, IA: Arzneimittelinteraktionen, pd: pharmakodynamische IA, pk: pharmakokinetische IA, KI: Kontraindikationen.

Angegeben sind empfohlener Plasmaspiegelbereich und Empfehlungsgrad zur Anwendung von Plasmaspiegelmessungen bei Eindosierung: (1) Sehr empfohlen, (2) Empfohlen, (3) Sinnvoll, (4) Wahrscheinlich sinnvoll, (5) Nicht empfohlen nach The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Psychiatry 2004 (359).

Wirkstoff	Tagesdosen (mg/Tag)		Plasmaspiegel (ng/ml)	Empfehlungsgrad für TDM
	Anfangsdosis	Standardtagesdosis		
Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)				
Venlafaxin	37,5–75	75–225	195–400	(2)
Duloxetin	30–60	60	20–80	
Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor (SNRI)				
Reboxetin	4–8	8–12	10–100	(4)
Alpha₂-Adrenozeptor-Antagonisten				
Mianserin	30	60–120	15–70	(3)
Mirtazapin	15	15–45	40–80	(3)
UAW*:	Mirtazapin: Sedierung, Benommenheit, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, Orthostase, Ödeme; cave: potenziell Induktion von Agranulozytose; Leberfunktionsstörungen. Venlafaxin: ähnlich wie SSRI, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Unruhe, Schlaflosigkeit; dosisabhängige Blutdrucksteigerung (regelmäßige Kontrolle); Hyponatriämie. Duloxetin: ähnlich wie SSRI, Übelkeit, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Obstipation, Harnverhalt, Schlaflosigkeit, Schwindel, Müdigkeit; Blutdruckkontrolle angeraten. Reboxetin: Schlaflosigkeit, Hypotonie, Benommenheit, Mundtrockenheit, Übelkeit, Schwitzen; Männer: Miktionsbeschwerden und Harnverhaltung.			
IA:	Mirtazapin: Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung anderer Arzneimittel (z. B. <i>Benzodiazepine</i>) bzw. von <i>Alkohol</i> (pd). Keine gleichzeitige Therapie von Mirtazapin oder Venlafaxin mit <i>MAO-Hemmern</i> , <i>Sibutramin</i> , <i>SSRI</i> , <i>Triptanen</i> (pd). Wirkungsverminderung von Mirtazapin durch Enzyminduktoren (z. B. <i>Carbamazepin</i> , <i>Phenytoin</i> , <i>Rifampicin</i>); Wirkungsverstärkung durch Enzyminhibitoren (z. B. <i>HIV-Proteasehemmer</i> , <i>Azol-Antimykotika</i> , <i>Erythromycin</i> , <i>Clarithromycin</i>) (pk). Venlafaxin: Konzentrationserhöhung und vermehrte Nebenwirkungen mit <i>Fluoxetin</i> oder <i>Paroxetin</i> (pk und pd). Reboxetin: evtl. Wirkungsverstärkung durch <i>Enzyminhibitoren</i> (z. B. <i>Azol-Antimykotika</i> , <i>Erythromycin</i> , <i>Fluvoxamin</i>) (pk). Duloxetin: siehe Fachinformation			
KI:	Mirtazapin: Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, kardiale Erkrankungen. Reboxetin: Schwangerschaft, Stillzeit.			
* Aufgrund der Vielzahl der Nebenwirkungen und ihrer Variabilität zwischen den einzelnen Stoffen werden hier nur für die Wirkstoffgruppe typische UAW aufgeführt. Näheres siehe Fachinformationen oder spezielle Übersichtsliteratur.				

Tabelle 6 e: Weitere zur Behandlung der Depression eingesetzte Arzneimittel: Initial- und Standardtagesdosen. Die Dosierungsangaben erfolgten unter Berücksichtigung der Leitlinien der American Psychiatric Association, der World Federation of Societies of Biological Psychiatry, des Kompetenznetzes Depression, Suizidalität und des Report of the CSM Expert Working Group on the Safety of SSRI Antidepressants (37;65;92;229). Zur Dosierung von SSRI und neueren Antidepressiva siehe auch entsprechenden Abschnitt in der Therapieempfehlung. UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, IA: Arzneimittelinteraktionen, pd: pharmakodynamische IA, pk: pharmakokinetische IA, KI: Kontraindikationen.

Angegeben sind empfohlener Plasmaspiegelbereich und Empfehlungsgrad zur Anwendung von Plasmaspiegelmessungen bei Eindosierung: (1) Sehr empfohlen, (2) Empfohlen, (3) Sinnvoll, (4) Wahrscheinlich sinnvoll, (5) Nicht empfohlen nach The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Psychiatry 2004 (333).

Wirkstoff	Tagesdosen (mg/Tag)		Plasmaspiegel (ng/ml)	Empfehlungsgrad für TDM
	Anfangsdosis	Standardtagesdosis		
Nichtklassifizierte Antidepressiva				
Trazodon	50–100	200–400	650–1500	(3)
UAW*:	Müdigkeit, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden, Mundtrockenheit, Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen, Priapismus			
IA:	Verstärkung der hypotensiven Wirkung durch <i>Phenothiazine</i> (z. B. <i>Chlorpromazin</i> , <i>Fluphenazin</i> , <i>Levomepromazin</i> , <i>Perphenazin</i>) (pd).			
KI:	Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakavergiftungen.			

Lithiumsalze

Lithiumsalze: Die Dosierung erfolgt ausschließlich anhand des Plasmaspiegels (Zielwert bei der Langzeitbehandlung: 0,6–0,8 mmol/l). Übliche Anfangsdosierung 6–12 mmol/Tag. (Dosen werden wegen der unterschiedlichen Molekulargewichte der einzelnen Lithiumsalze nicht in mg, sondern in mmol Lithium angegeben). Auch für eine Lithiumbehandlung gibt es keine Altersgrenze. Aufgrund der Veränderungen der Nierenfunktion kann aber die Dosierung oft deutlich niedriger gewählt werden. Die Spiegelkontrollen sind initial engmaschig durchzuführen. Empfehlungen, die eine bessere Verträglichkeit bei noch niedrigeren Spiegeln (z. B. 0,3–0,4 mmol/l) anführen, entbehren eines Beleges der Wirksamkeit.

UAW*:	Fein- bis grobschlägiger Tremor, Nausea, Diarrhoe, Polyurie und Polydipsie, euthyreote Struma oder Hypothyreose, Gewichtszunahme, Leukozytose, EKG- und EEG-Veränderungen, Auslösung oder Exazerbation einer Psoriasis vulgaris.
IA:	Serotonin-Syndrom bei Kombination mit serotonergen Substanzen (pd); Verstärkung des Tremors durch <i>NSMRI</i> (pd). Erhöhte Lithiumkonzentrationen durch <i>Thiaziddiuretika</i> , <i>ACE-Hemmer</i> , <i>NSAR</i> (Ausnahme Acetylsalicylsäure) (pk). Erhöhtes Intoxikationsrisiko bei Kochsalzrestriktion/-verlust (z. B. Hypertoniebehandlung, Fieber, Schwitzen, <i>Diuretika</i>) (pk); erhöhte Neurotoxizität bei Kombination mit <i>Neuroleptika</i> .
KI:	Schwere Nierenerkrankungen, kurz zurückliegender Herzinfarkt, Schwangerschaft im 1. Trimenon und Stillperiode, zerebelläre Erkrankungen, Hypothyreose. Relative KI: Anfallsleiden, M. Parkinson, Sick-Sinus-Syndrom, AV-Überleitungsstörungen, Psoriasis vulgaris, Nebenniereninsuffizienz (M. Addison).

Phytopharmaka

Hypericum perforatum 500–1000 mg/Tag Trockenextrakt (Johanniskraut)

UAW*:	Phototoxische und allergische Hautreaktionen, gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit, Unruhe.
IA:	Wirkungsverminderung (Enzyminduktion) von <i>oralen Antikoagulantien</i> (<i>Phenprocoumon</i>), <i>Antidepressiva</i> (<i>Amitriptylin</i> , <i>Paroxetin</i> , <i>Sertralin</i>), <i>Antiepileptika</i> (<i>Phenytoin</i> , <i>Carbamazepin</i> , <i>Phenobarbital</i>), <i>Alprazolam</i> , <i>oralen Kontrazeptiva</i> , <i>Ciclosporin</i> , <i>Digoxin</i> , <i>Theophyllin</i> , <i>Proteaseinhibitoren</i> (z. B. <i>Indinavir</i>), <i>Methadon</i> , evtl. auch andere <i>HIV-Medikamente</i> (<i>Efavirenz</i> , <i>Nevirapin</i>), (pk). Serotonerges Syndrom bei Kombination mit <i>SSRI</i> , <i>Triptanen</i> möglich (pd).
KI:	Schwere depressive Episoden, bekannte Lichtüberempfindlichkeit; besondere Vorsicht bei Multimedikation und Komedikation mit geringer therapeutischer Breite.


* Aufgrund der Vielzahl der Nebenwirkungen und ihrer Variabilität zwischen den einzelnen Stoffen werden hier nur für die Wirkstoffgruppe typische UAW aufgeführt. Näheres siehe Fachinformationen oder spezielle Übersichtsliteratur.

Phytotherapeutika

Von den Phytopharmaka sind allein die Johanniskrautextrakte aufgrund ihrer häufigen Verordnung in Deutschland von Bedeutung (161). Die fehlende sichere Kenntnis davon, welche Substanzen über welchen Wirkungsmechanismus in diesem Vielstoffgemisch für die Wirkung verantwortlich sind, führt zu erheblichen Problemen der Standardisierung bzw. Normierung auf eine reproduzierbare Wirkstärke und damit auch zu Unsicherheiten in Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz der angebotenen Präparate. Daher gelten die Ergebnisse klinischer Studien nur für die in diesen Studien geprüften Präparate und erlauben keine Extrapolation auf die Mehrzahl der über 40 auf dem Markt befindlichen Johanniskrautpräparate. Während früher Hypericin als wesentlicher Wirkbestandteil angesehen und zur Standardisierung herangezogen wurde, gilt heute Hyperforin als diejenige Substanz, die vorrangig mit der antidepressiven Wirkung in Verbindung gebracht wird.


Zu Johanniskraut liegen mehrere Metaanalysen und systematische Reviews vor, die allerdings jüngere Studien nicht mehr berücksichtigen (91;162–167). Daher wurde im Rahmen der Erstellung dieser Leitlinie eine umfassende metaanalytische Bewertung unter Einschluss auch rezenter klinischer Studien durchgeführt. Von den 30 vorliegenden Studien (168–197) wiesen 16 grobe Mängel in der biometrischen Qualität auf (168;169;171;172;174–176;178–180;182;183;187–189;197). Die restlichen Studien zeigten zumeist keine oder nur leichte methodische Defizite.

Wirksamkeit bei leichter bis mittelgradiger Depression


 Sieben plazebokontrollierte Studien wurden in die metaanalytische Bewertung einbezogen, da sie keine oder nur leichte Qualitätsmängel aufwiesen (170;177;190;191;193–195). Im Ergebnis zeigte sich für Johanniskraut gegenüber Plazebo eine Verbesserung in der Hamilton-Depressions-Skala mit einer gewichteten Mittelwertsdifferenz von 3,8 Scorepunkten (95 %-Konfidenzintervall:

3,0–4,6) und im Anteil der Responder mit einer Odds Ratio 2,4 (1,9–3,1). Die Wirksamkeit von Johanniskraut muss daher als statistisch gesichert gelten. Generell fand sich jedoch eine statistisch signifikante Heterogenität in den Ergebnissen und eine deutliche Abhängigkeit des Effektschätzers von der Studienqualität, d. h. je schlechter die Qualität der Studien, desto größer stellt sich das Ausmaß der aufgezeigten Effekte dar und umgekehrt. Bei Betrachtung allein derjenigen Studien mit der besten methodischen Qualität (»biometrische Qualität: keine Mängel«) zeigt Johanniskraut nur einen marginalen Effekt unterhalb der von Montgomery definierten Relevanzschwelle (198). Hinzu kommt, dass sich aus dem »Funnel Plot« der Metaanalyse Hinweise auf einen Publication Bias ergeben, der zu einer Überschätzung des Therapieeffektes führt, sodass der Effekt von Johanniskraut insgesamt noch geringer sein dürfte. Eine nach Erstellung unserer Metaanalyse publizierte Studie erbringt aufgrund methodischer Defizite keine Änderungen der obigen Aussage (199).


Wirksamkeit bei mittelgradiger bis schwerer Depression

 Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Johanniskraut bei mittelgradiger bis schwerer Depression liegen nur zwei plazebokontrollierte Studien vor, von denen eine Studie keine, die andere lediglich leichte Mängel der biometrischen Qualität aufwies (192;196). In keiner der beiden Studien zeigte sich Johanniskraut in den Wirksamkeitskriterien signifikant von Plazebo verschieden.

Wirksamkeit von Johanniskraut im Vergleich zu chemisch definierten Antidepressiva (NSMRI/SSRI)

 Zum Vergleich von Johanniskraut mit chemisch definierten Antidepressiva wie Amitriptylin, Imipramin, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin liegen mehrere Äquivalenzstudien mit positiven (183;185;186;193;200;201), negativen (182;184;188), zum Teil aber auch nicht beurteilbaren (168;170;187;189) Ergeb-

nissen vor. Dazu erlauben einige Studien aufgrund grober Mängel ihrer biometrischen Qualität (182;183;188;202) oder zu niedriger Dosierung der Referenzsubstanzen kaum eine Bewertung (184;193). Für die Behandlung der Depression lässt sich aufgrund der starken und variablen Plazebo-Effekte die so genannte »Assay-Sensitivität« als wesentliche Voraussetzung für die Interpretierbarkeit von Äquivalenzstudien nur durch das Mitführen einer Plazebo-Kontrollgruppe garantieren (203;204). Dies war lediglich in einer Studie gegeben (193). Insgesamt kann aufgrund der inkonsistenten und unzureichenden Datenlage derzeit keine Aussage über die Vergleichbarkeit von Johanniskrautpräparaten und chemisch definierten Antidepressiva getroffen werden.

 Daten zur remissionsstabilisierenden Wirksamkeit liegen nicht vor.

Unerwünschte Wirkungen: siehe auch Tabelle 6e. Johanniskrautpräparate haben sich in den publizierten Studien als sehr gut verträglich erwiesen, obwohl die Ergebnisse der meist kleinen Studien für seltenere, evtl. aber auch schwerere Neben- oder Wechselwirkungen nur von sehr limitierter Aussagekraft sind (205). Zur oft erwähnten Phototoxizität existieren nur vereinzelte Berichte.

Von gesicherter klinischer Relevanz sind jedoch ausgeprägte **Wechselwirkungen**. Johanniskraut kann als **Induktor** von Isoenzymen des Cytochroms P450 zur **Wirkungsbeeinträchtigung** (inkl. oraler Kontrazeption) und gegebenenfalls bei Absetzen zur erhöhten Toxizität zahlreicher Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite wie z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Digoxin, Theophyllin, Antidepressiva (Amitriptylin, Nortriptylin), Antikoagulantien, Antikonvulsiva und mehreren HIV-wirksamen Arzneimitteln führen (206–210).

Zusammenfassung

Die Datenlage zum Beleg der antidepressiven Wirksamkeit von Johanniskraut

krautpräparaten ist insgesamt unzureichend (74;91;163;164;192;196;211). Aus den vorliegenden Studien lässt sich ein statistisch gesicherter Effekt von Johanniskraut bei leichter bis mittelgradiger Depression ableiten, wenn auch nicht sicher ist, ob der Effekt ein klinisch relevantes Ausmaß erreicht. Die Wirksamkeit bei schwerer Depression, bei Remissionsbehandlung wie auch die Vergleichbarkeit von Johanniskraut mit chemisch definierten Antidepressiva ist nicht hinreichend belegt. Ein Behandlungsversuch mit Johanniskraut erscheint daher allenfalls zur kurzzeitigen Behandlung leichterer Formen der Depression unter Berücksichtigung der genannten Einschränkungen (inkl. Wechselwirkungen) gerechtfertigt. Die Leitlinien des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) zur Depression bei Erwachsenen (22;28) bzw. Kindern und Jugendlichen (212;213) raten aufgrund der mit diesen Präparaten verbundenen Unsicherheiten und potentiell schweren Wechselwirkungen von einer Verordnung ab.

Besonderheiten bei der Akutbehandlung von depressiven Episoden im Rahmen bipolarer affektiver Störungen:

siehe S. 28.

Auswahl des primären Antidepressivums für die Akutbehandlung depressiver Störungen

In Tabelle 6a–e sind die wichtigsten Antidepressiva mit Dosierungsempfehlungen aufgelistet.

Die Wirksamkeit der am häufigsten eingesetzten Wirkstoffgruppen NSMRI und SSRI kann auch für die hausärztliche Praxis als belegt angesehen werden (79;80). Klare Belege für Wirksamkeitsunterschiede der verschiedenen chemisch definierten Antidepressiva liegen nicht vor. Daher spielen zur Auswahl des optimalen Arzneimittels für den einzelnen Patienten folgende Faktoren die entscheidende Rolle:

- Individuelle Verträglichkeit (einschließlich Interaktionspotential)
- Überdosierungssicherheit
- Ansprechen in einer früheren Krankheitsepisode
- Handhabbarkeit
- Anwendungserfahrung
- Komorbidität und Komedikation
- Patientenpräferenzen
- Kosten

In Tabelle 7 sind einige dieser Auswahlkriterien aufgeführt. Über das weitere Vorgehen bei unzureichendem Ansprechen siehe S. 26.

Verträglichkeit

Die Beschreibung und Bewertung des Nebenwirkungspotentials verschiedener Arzneimittel gestaltet sich erheblich schwieriger als diejenige der erwünschten Wirkungen, die zumeist die Endpunkte der klinischen Studien darstellen. Hinzu kommt, dass Nebenwirkungen in einer großen Vielfalt, unterschiedlicher Häufigkeit und Latenz auftreten und mit kleineren klinischen Studien mit kurzer Dauer nur unzureichend erfasst werden können. Zum Vergleich von Wirkstoffen

bzw. Wirkstoffgruppen wie z. B. der NSMRI und der SSRI werden unter anderem auch die totalen oder nebenwirkungsbedingten Abbruchraten (Drop-Out) aus klinischen Studien als Surrogatparameter für die globale Verträglichkeit herangezogen. Die meisten Arbeiten, oft in Form systematischer Reviews und Metaanalysen zu diesen Studien, zeigten dabei ein etwas geringeres Nebenwirkungspotential der SSRI im Vergleich zu klassischen, älteren NSMRI und im Vergleich zu NSMRI insbesondere bei ambulanten Patienten (64;75;79;80;89;94;95;99;214–221). Bei stationären Patienten finden sich kaum Verträglichkeitsunterschiede zwischen SSRI und NSMRI. So zeigen sich auch in dem deutschen Spezialexemplar zur Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei stationär behandelten psychiatrischen Patienten (AMSP) bezüglich der Häufigkeit schwerer UAW keine generellen Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffgruppen (222). **NSMRI und SSRI unterscheiden sich aber qualitativ im Nebenwirkungsprofil.** Insbesondere gravierende Komplikationen wie Delir, kardiale Blockbildungen und Rhythmusstörungen oder Harnverhalt sind unter NSMRI, nicht aber unter SSRI zu erwarten. Endpunktstudien (kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität) zum direkten Vergleich von NSMRI und SSRI bei Patienten mit kardialen Erkrankungen liegen nicht vor. Wenige Daten weisen aber z. B. am Vergleich von Nortriptylin und Paroxetin bei Patienten mit chronisch ischämischer Herzerkrankung darauf hin, dass bei gleicher antidepressiver Wirksamkeit

Tabelle 7: Mögliche Entscheidungskriterien für die Verordnung verschiedener Antidepressiva-Gruppen (modifiziert nach Hegerl) (333)

	NSMRI	SSRI	SSNRI (Venlafaxin, Duloxetine)	Alpha ₂ - Antagonist (Mirtazapin)	MAO-A- Inhibitor (Moclobemid)
Überdosierungssicherheit	-	+	+	+	+
Sedierung	+	-	-	+	-
Lange Anwendungserfahrung	+	+/-	-	-	+/-
Leichte Handhabbarkeit	-	+	+	+	+
+ trifft zu - trifft nicht zu					

kardiovaskuläre Nebenwirkungen (Herzfrequenzanstieg, Orthostase, Erregungsleitungsstörung) bei Gabe des NSMRI auftreten, nicht jedoch unter dem SSRI (82;223). Zur kardiotoxischen Wirkung von NSMRI siehe auch Abschnitt »Ältere Patienten«.

Weitere Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zwischen NSMRI und SSRI stellen sich wie folgt dar:

- **Unter NSMRI häufiger** als unter SSRI: Mundtrockenheit, Verstopfung, Benommenheit, Schwitzen, Schwindel, Sehstörungen (64;65;218).
- **Unter SSRI häufiger** als unter NSMRI: Übelkeit, Appetitlosigkeit, Durchfall, Schlafstörungen, Nervosität, Agitation, Angst (64;65;218).
- Zu **Kopfschmerz und Tremor** zeigen sich je nach Analyse entweder vergleichbare Häufigkeiten bei NSMRI und SSRI (218) oder ein geringgradig höheres Auftreten unter NSMRI beim Tremor bzw. unter SSRI beim Kopfschmerz (64;65).
- **Motorische Unsicherheit und Fallneigung** bei älteren Patienten scheinen unter NSMRI und SSRI gleich häufig aufzutreten (224–227).
- **Sexuelle Funktionsstörungen** sind eine häufige Funktionsstörung unter SSRI, treten jedoch auch unter NSMRI auf.
- Das **Blutungsrisiko** ist bei der Gabe von SSRI, insbesondere bei Komedikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika (inkl. niedrigdosierter Acetylsalicylsäure), erhöht, unter NSMRI nicht (siehe auch Abschnitt zu SSRI).
- Die **Fahrtauglichkeit**, Arbeits- und Reaktionsfähigkeit (auch Arbeit an Maschinen und in großen Höhen) können bei schweren Depressionen eingeschränkt sein. Die Fahrtauglichkeit wird durch SSRI und Moclobemid nicht oder deutlich weniger als unter NSMRI eingeschränkt.
- **Absetzsymptome** können prinzipiell beim plötzlichen Abbruch aller Antidepressiva, so auch von NSMRI besonders mit kurzer Halbwertszeit, auftreten. Vor allem beim raschen Absetzen einer Medikation mit SSRI oder SSNRI (Venlafaxin, Duloxetin) können Nebenwirkungen im Sinne

eines Serotonin-Absetz-Syndroms mit z. B. Schwindel, sensorischen Störungen, Angst, Schwitzen, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen auftreten (228). Paroxetin und Venlafaxin scheinen dabei häufiger als andere SSRI mit derartigen Absetzreaktionen verbunden zu sein (229). Die Beendigung einer Behandlung sollte daher bei allen Antidepressiva ausschleichend, bei SSRI eventuell über mehrere Wochen, erfolgen (22;28;229). Auch eine Therapie mit Lithiumsalzen muss über mehrere Monate ausschleichend beendet werden.

- Einige NSMRI (z. B. Amitriptylin, Doxepin), aber auch einige neuere Antidepressiva (z. B. Mirtazapin) haben **sedierende Eigenschaften**, was den Einsatz bei agitierten und schlafgestörten Patienten nahelegt. Ob bei Patienten mit agitierte Depression sedierende Antidepressiva und bei gehemmt-depressiven Patienten eher aktivierende Antidepressiva tatsächlich Vorteile aufweisen, ist jedoch nicht belegt, sodass dieses Auswahlkriterium nur in Abhängigkeit von der individuellen Situation des Patienten inkl. seiner beruflichen Tätigkeit und seiner Präferenzen berücksichtigt werden kann (230).
- Unter einer Behandlung mit SSRI kann es, unter anderem bedingt durch exzitatorische Nebenwirkungen wie Agitiertheit oder Akathisie, zum Auftreten von akuter **Suizidalität** kommen (231). Ob dieses Risiko einer De-novo-Induktion oder Verstärkung einer Suizidalität unter einer Behandlung von erwachsenen depressiv erkrankten Patienten mit SSRI höher ist als nach anderen Antidepressiva oder unter einer Psychotherapie, lässt sich anhand der gegenwärtigen Datenlage nicht entscheiden (22;28) und wird kontrovers diskutiert (232). Mehrere Übersichten kontrollierter Studien (233–240), aber auch epidemiologische Untersuchungen (241) kommen zu dem Schluss, dass keine erhöhte Suizidalität unter SSRI vorliegt, andererseits schließt dies das

Vorhandensein seltener Nebenwirkungen bei entsprechend prädisponierten Patienten nicht aus (22;28;242;243). Zur Gabe bei Kindern siehe Abschnitt »Kinder und Jugendliche«.

Andere epidemiologische Studien fanden wiederum ein erhöhtes Risiko von SSRI im Vergleich zu NSMRI (244;245). Derzeit spricht bei allen Limitierungen der Datengrundlage vieles dafür, wie es auch das englische Committee on Safety of Medicines (CSM) in seinem Report zur Sicherheit von SSRI ausführt, dass es – obwohl ein Neuaufreten oder eine Verstärkung suizidaler Gedanken und selbstschädigender Handlungen unter der Behandlung mit SSRI nicht ausgeschlossen werden können – bislang keine ausreichende Evidenz für deutliche Unterschiede innerhalb der Gruppe der SSRI oder im Vergleich zu anderen Antidepressiva, insbesondere auch den NSMRI, gibt (229;246–249). Allerdings bleibt schwer verständlich, warum ein bei Jugendlichen bis 18 Jahre beobachtetes Risiko bei einem 20–30-jährigen nicht relevant sein sollte. Prinzipiell sollten diese Abwägungen nicht Anlass zur Zurückhaltung bei einer eindeutig indizierten Therapie mit Antidepressiva (Vorliegen einer mittelschweren/schweren Depression) sein. Sie unterstreichen jedoch die Bedeutung eines sehr sorgfältigen, engmaschigen Monitorings, besonders während der Einstellungsphase (vgl. zu dieser Thematik S. 25 u. 26).

Überdosierungssicherheit

(siehe auch Tabelle 7)

- Die geringe Überdosierungssicherheit von NSMRI im Vergleich zu SSRI und anderen neueren Antidepressiva kann bei multimedizierten oder hirnanorganisch bzw. kardial vorgeschädigten Patienten zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen (z. B. Delir, Herzrhythmusstörungen). Deshalb empfiehlt sich insbesondere bei Risikopatienten und hohen Dosierungen die Kontrolle der Plasmaspiegel (im »Steady State«, d. h. ca. fünf bis sieben Tage nach Medika-

tionsbeginn oder Dosisänderung). Für Venlafaxin wird über eine geringere Überdosierungssicherheit im Vergleich zu SSRI berichtet (22;28).

- Bei suizidalen Patienten kann die Einnahme einer Wochenration von NSMRI letal sein. Bei SSRI und anderen neueren Antidepressiva werden auch hohe Dosen ohne bleibende Schäden überlebt. Bei ambulanten Patienten mit erhöhtem Suizidrisiko sind deshalb NSMRI nur mit entsprechender Vorsicht, wie z. B. Verschreibung kleiner Packungsgrößen, einzusetzen.

Ansprechen in einer früheren Krankheitsepisode

- Die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer früheren Gabe von Antidepressiva sollte in die erneute Indikationsstellung einbezogen werden (64;74).

Handhabbarkeit

- Die NSMRI müssen individueller eintitriert und kontrolliert werden als die SSRI oder andere neuere Antidepressiva (schrittweises Aufdosieren, Plasmaspiegel, EKG-Kontrollen). Allerdings ist auch bei SSRI und bei neueren Antidepressiva, wie z. B. Venlafaxin und Mirtazapin, ein schrittweises Aufdosieren empfehlenswert.

Anwendungserfahrung

- Die individuelle Anwendungserfahrung des Arztes mit einzelnen Antidepressiva sollte für die Wirkstoffauswahl eine entscheidende Rolle spielen (64;74).
- Obwohl für NSMRI als der ältesten zur Behandlung der Depression eingesetzten Wirkstoffgruppe weltweit die größte Erfahrung, auch bei Anwendung in der **Schwangerschaft**, besteht, gibt es mittlerweile auch für SSRI eine erweiterte Erfahrungsbasis. Generell muss bei allen NSMRI und SSRI mit Anpassungsreaktionen in der Neonatalperiode gerechnet werden. Eine antidepressive Neueinstellung sollte entweder mit einem der länger eingeführten NSMRI (Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin) oder mit den SSRI Sertralin oder

Citalopram vorgenommen werden (250–252). Eine bereits vorhandene stabile Medikation während der Schwangerschaft sollte beibehalten werden. Die Entbindung sollte in einem perinatalogischen Zentrum erfolgen, um die bei einigen Kindern auftretenden Anpassungsstörungen behandeln zu können*.

Komorbidität und Komedikation

- Komorbidität siehe Abschnitt »Ältere Patienten« und Tabelle 8. Komedikation siehe unter Arzneimittelinteraktionen in Tabellen 6a–d.

Patientenpräferenzen

- Patienten reagieren physisch und psychisch unterschiedlich hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkungen von Antidepressiva. Entsprechende Vorerfahrungen, insbesondere auch die individuelle Gewichtung der unerwünschten Wirkungen, sollten bei der Stoffauswahl berücksichtigt werden.

Kosten

- Für die Anwendung von NSMRI spricht neben der langjährigen Anwendungserfahrung der häufig niedrigere Preis, obwohl heute auch schon günstigere generische SSRI-Präparate zur Verfügung stehen.
- Die gelegentlich geäußerte Annahme, dass die höheren Arzneimittelkosten einer Behandlung mit SSRI durch geringere Gesamtbehandlungskosten kompensiert werden, wird bislang durch die Datenlage nicht hinreichend gestützt (253;254).

Zusammenfassung

- Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt konnten Unterschiede in der antidepressiven **Wirksamkeit** zwischen den einzelnen chemisch definierten Antidepressiva nicht sicher gezeigt

werden. Hierfür mögen auch studienmethodische Gründe verantwortlich sein.

- Die **Differentialindikation** zwischen NSMRI, SSRI und anderen Wirkstoffen ergibt sich daher aus der Berücksichtigung der oben genannten Auswahlkriterien, insbesondere der **unterschiedlichen Neben- und Wechselwirkungsprofile** von NSMRI und SSRI.
- Für viele Patienten in der hausärztlichen Praxis, insbesondere Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder höheren Alters (siehe Kapitel »Ältere Patienten«), sind **SSRI**, zum Teil auch neuere Antidepressiva aufgrund ihres hier oft günstigeren Nebenwirkungsprofils zu bevorzugen.
- Bei der Verordnung von **NSMRI** sind vor allem kardiovaskuläre Nebenwirkungen und die geringere Überdosierungssicherheit zu beachten. NSMRI mit besserer Verträglichkeit (wie z. B. Nortriptylin) werden verschiedentlich in der Literatur zur Behandlung gerade auch älterer Patienten bevorzugt.
- Ein Behandlungsversuch mit **Johanniskraut** erscheint in Anbetracht nachweislich wirksamer Alternativen allenfalls zur kurzzeitigen Behandlung leichter Formen der Depression unter Berücksichtigung der oben genannten Limitierungen und Wechselwirkungsrisiken gerechtfertigt.

Antipsychotika sind wegen ihres Nebenwirkungsprofils (Gefahr von Spätdyskinesien, Gewichtszunahme, Diabetes mellitus etc.) und ungenügenden Wirkungsnachweises im Wesentlichen nur bei wahnhaften Depressionen indiziert.


Benzodiazepine haben praktisch keine antidepressive Wirkung und sind für die Behandlung der Depression auch nicht zugelassen. Eine Zusatzmedikation erfolgt oft in der Absicht, die Wirkungslatenz von Antidepressiva bei Vorhandensein von Angst, Erregtheit oder Schlaflosigkeit zu überbrücken. Die klinische Relevanz von Ergebnissen aus Vergleichsstudien, die über günstige Wirkungen einer Kombination von Benzodiazepinen mit Antidepressiva

* Weitere Informationen zur Therapie mit Antidepressiva in der Schwangerschaft siehe auch unter www.frauen-und-psychiatrie.de sowie über entsprechende Beratungsstellen wie z. B. das Berliner Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Spandauer Damm 130, Haus 10B, 14050 Berlin, Tel: 030 3030 8111, Fax: 030 3030 8122, E-Mail: mail@embryotox.de, Internet: www.embryotox.de.

gegenüber einer Monotherapie mit Antidepressiva mit geringeren Abbruchraten und einem zumindest kurzfristig (bis zu vier Wochen) besseren Ansprechen auf die Pharmakotherapie berichten, wird widersprüchlich bewertet (22;28;255). Die Indikation von Benzodiazepinen muss letztlich im Individualfall geprüft und hinsichtlich möglicher Risiken (z. B. Sedierung, psychomotorische und kognitive Beeinträchtigung, Komedikation, Abhängigkeitspotential) diskutiert werden. Die Anwendung sollte aber nur kurzfristig (unter vier Wochen) erfolgen (22;28;65).

A2 Remissionsstabilisierende Erhaltungstherapie


Zur remissionsstabilisierenden Erhaltungstherapie bei Patienten mit unipolarer Depression wird nach erfolgreicher Akuttherapie das hierbei eingesetzte Antidepressivum in unveränderter Dosierung über einen Zeitraum von sechs Monaten weitergegeben (22;74; 256;257). Eine Dosisreduktion impliziert ein erhöhtes Rückfallrisiko. Zur Beendigung der remissionsstabilisierenden Behandlung sollten Antidepressiva zur Vermeidung von Absetzsymptomen ausschleichend dosiert werden (74; 258–260). Dabei ist engmaschig zu prüfen, ob depressive Symptome erneut auftreten, um gegebenenfalls die Dosis wieder zu erhöhen. Die Wichtigkeit des Therapieziels »Vollremission« ergibt sich auch daraus, dass bei Patienten mit nur teilweiser Remission das Rezidivrisiko deutlich erhöht ist (260).

 Die remissionsstabilisierende Wirkung ist für zahlreiche Antidepressiva belegt. Durch eine derartige Erhaltungstherapie kann das Rückfallrisiko um 70 % gesenkt werden (73;74;97;261–272).

B Rezidivprophylaxe

Die Ziele der Rezidivprophylaxe sind der Schutz gegen weitere Rezidive, die Verhinderung eines Suizids und der Entwicklung eines chronisch-depressi-


ven Zustands. Hierzu sollte im Allgemeinen fachärztliche Konsultation bzw. Mitbetreuung gesucht werden. Zu berücksichtigen sind dabei unter anderem das individuelle Rezidivrisiko entsprechend der bisherigen Phasenzahl und ihres zeitlichen Abstandes, die Schwere der Depression, vorausgegangene Suizidalität und das bisherige Ansprechen auf Antidepressiva bzw. Lithiumsalze. Medikamentös kommen die bereits in der Akuttherapie und Erhaltungstherapie wirksamen Antidepressiva und Dosierungen in Frage (92;273), bei ungenügendem Ansprechen oder Verträglichkeitsproblemen auch die Umstellung auf eine prophylaktische Lithiummedikation, die jedoch entsprechende Erfahrung bzw. fachärztliche Kompetenz erfordert. In Deutschland ist unter den Antidepressiva allein Venlafaxin explizit für die Rezidivprophylaxe zugelassen. Psychotherapeutisch stehen die interpersonelle Therapie (IPT) oder kognitive Verhaltenstherapie (KVT) für eine Rezidivprophylaxe zur Verfügung (74; 84)*.


 Die wirksame Verhinderung von Rezidiven bei unipolaren Patienten durch eine Langzeitmedikation mit verschiedenen Antidepressiva ist gut belegt (84;274). Sowohl für NSMRI als auch für SSRI ist die Verhinderung von Rezidiven bei unipolaren Depressionen bei einer bis zweijährigen Medikation gegenüber Placebo nachgewiesen (74;84;275). In einigen viel zitierten Studien wurde dabei freilich die volle, zuvor akut verordnete Dosis, z. B. von Imipramin, weiterhin verabreicht (261;276;277).

 Für Lithiumsalze ist der phasenprophylaktische Effekt in neun

doppelblinden Studien an unipolaren und ebenso zahlreichen Studien an bipolaren Patienten eindeutig belegt (274;278–285). In einer prospektiven Studie, die Lithium mit der – in Deutschland für die Langzeitmedikation üblichen – Dosis von ca. 100 mg/Tag Amitriptylin verglich, war Lithium Amitriptylin überlegen (286).

Wenn es auch sinnvoll erscheint, eine in der akuten Phase erfolgreiche antidepressive Therapie als prophylaktische, unter Umständen also lebenslange Medikation fortzuführen, so werden doch die individuelle Verträglichkeit und das individuelle Suizidrisiko für die Therapieentscheidung eine wichtige Rolle spielen müssen (84).

 Im Falle der Unverträglichkeit von Lithium oder bei nicht ausreichendem Ansprechen kommt als zweite Wahl das Antikonvulsivum Carbamazepin in Frage (287–291). Lamotrigin ist zur Prophylaxe depressiver Episoden bei bipolar affektiven Erkrankungen zugelassen. Die Phasenprophylaxe bipolarer Erkrankungen sollte durch einen psychiatrischen Facharzt erfolgen. In neueren Studien wurde gezeigt, dass Lamotrigin vor allem zur Prävention depressiver Phasen geeignet ist, während Lithium eher manische Phasen verhindert (292). Es existieren jedoch auch interessante Hinweise, dass es sich bei Lamotrigin-Respondern um eine spezielle Subgruppe des bipolaren Spektrums handelt (293). Für unipolare Verläufe gibt es für diese Substanz keine systematischen Untersuchungen.

 Für andere Antikonvulsiva wie z. B. Valproat, Gabapentin oder Topiramat wurde eine rezidivprophylaktische Wirksamkeit weder bei unipolaren noch bei bipolaren Störungen hinreichend nachgewiesen. Für das in den USA viel verwandte, in Deutschland für die Langzeitprophylaxe affektiver Störungen kürzlich – aus Sicht der AkdÄ ohne hinreichende Evidenz – zugelassene Valproat liegt ein negatives Cochrane Review vor (294). Auch zeigte eine große Studie am Material

* Wenn auch zahlreiche kontrollierte Studien die Wirksamkeit dieser verschiedenen therapeutischen Optionen belegen, so besteht doch ein grundsätzliches methodisches Problem darin, dass deren Dauer aus praktischen Gründen meist nicht über maximal zwei Jahre hinausreicht, wodurch die Generalisierbarkeit ihrer Ergebnisse, aber auch z. B. die Schlussfolgerungen eines viel zitierten Cochrane Reviews, begrenzt sind. Für die Beurteilung der tatsächlichen Effektivität verschiedener Strategien muss deshalb auf die Ergebnisse gut dokumentierter umfangreicher Langzeitkatamnesen zurückgegriffen werden, wie sie für die Langzeitmedikation mit Lithiumsalzen, bedauerlicherweise aber nicht mit Antidepressiva vorliegen.

zweier amerikanischer Versicherungen ein 2,7fach erhöhtes Suizidrisiko bei Patienten mit Valproat im Vergleich zur Lithiummedikation (295).

Der Stellenwert, d. h. die Nutzen-Risiko-Relation, atypischer Neuroleptika in der langfristigen Sekundärprophylaxe bipolarer Störungen lässt sich derzeit nicht ausreichend beurteilen, obwohl einige Studien positive Ergebnisse gebracht haben.

Auch für die kognitive Verhaltenstherapie und die interpersonelle Therapie liegen Belege für eine rückfallverhütende Wirkung vor (262;277;296).

Die notwendige Berücksichtigung des zweiten Prophylaxeziels »Verhinderung eines Suizides« wird bislang zu wenig beachtet.



Es wurde bislang nicht ausreichend belegt, dass eine Langzeitmedikation mit Antidepressiva die zu erwartende Rate suizidaler Handlungen vermindern kann.



Jedoch existieren eine Reihe übereinstimmender retrospektiver Untersuchungen, eine kontrollierte prospektive Studie sowie eine Metaanalyse kontrollierter Studien, die insgesamt sehr wahrscheinlich machen, dass eine Medikation mit Lithiumsalzen die Zahl von Suiziden und Suizidversuchen bei unipolaren und bipolaren Patienten signifikant vermindern und die sonst um das Zwei- bis Dreifache erhöhte Mortalität von Patienten mit affektiven Störungen normalisieren kann (281; 283;295;297–304). In einer prospektiven Studie zeigte sich diesbezüglich eine sehr deutliche Überlegenheit von Lithium gegenüber Carbamazepin (305;306).

Deshalb sollte insbesondere bei Patienten mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte die Möglichkeit einer Langzeitmedikation mit Lithium besonders sorgfältig geprüft werden.

Praktische Aspekte der Durchführung der Pharmakotherapie

Viele antidepressive Behandlungen scheitern an Compliance-Problemen.

Die Gründe hierfür liegen

- in der Erkrankung selbst (»keine Energie zur Therapie«, Resignation),
- in der Angst vor (dem Erleben von) Nebenwirkungen,
- im nachlassenden Leidensdruck bei Wirkungseintritt der Behandlung,
- in der Angst, abhängig zu werden oder sich in seiner Persönlichkeit zu verändern,
- in der Diskordanz zwischen Krankheitskonzepten der Patienten und der Psychiatrie,
- im Vergessen der Tabletteneinnahme.

Eine **intensive Aufklärung** und **engmaschige Betreuung** (initial zweimal pro Woche, dann einmal wöchentlich) in den ersten vier Wochen ist zu empfehlen.

Wichtige Inhalte des Aufklärungsgesprächs sind:

1. Es muss versucht werden, dem Patienten ein modernes, wissenschaftliches Krankheitsmodell der Depression zu vermitteln. Bei schweren Depressionen ist meist die Betonung der biologischen Ursachen von Depressionen hilfreich, da dies den Patienten vom Gefühl der Schuld und des persönlichen Versagens entlastet und den Einsatz von Antidepressiva plausibel macht. Auf die Wirkung des Antidepressivums auf »Botenstoffe im Gehirn« sollte hingewiesen werden.
2. Der Patient sollte darüber informiert werden, dass mit einer Wirklatenz von ca. 14 Tagen zu rechnen ist und Nebenwirkungen oft am Anfang der Behandlung im Vordergrund stehen.
3. Auf eine sorgfältige Aufklärung hinsichtlich Nebenwirkungen darf nicht verzichtet werden. Diese sollten vom Arzt direkt angesprochen werden, mit dem Hinweis auf ihre zum Teil vorübergehende Natur sowie mit einer Gewichtung hinsichtlich ihrer Gefährlichkeit und Häufigkeit.

4. Von vorn herein sollte auch die Behandlungsdauer thematisiert werden, z. B. dass auch nach Abklingen der depressiven Symptomatik ein Antidepressivum zur Remissionsstabilisierung mindestens für sechs Monate weiter eingenommen werden sollte, da sonst das Risiko eines Rückfalls besteht.

Vorteilhaft und Compliance fördernd ist auch die **Einbindung der Angehörigen**.

In Anbetracht des Zeitbudgets in der hausärztlichen Versorgung sind für die Vermittlung eines medizinischen Krankheitskonzeptes und zur Verbesserung der Compliance ein Informationsvideo sowie Informationsbroschüren zum Thema Depression für Patienten und deren Angehörige hilfreich. Auch der Hinweis auf die Internetseite www.kompetenznetz-depression.de (gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung) kann für Patienten hilfreich sein. Auf dieser Seite sind Informationen zum Thema Depression, ein Selbsttest, Notfalladressen, eine Informationsbroschüre und Erfahrungsberichte von Betroffenen sowie ein fachärztlich moderiertes Diskussionsforum zu finden.

Labor- und technische Untersuchungen zu Beginn und im Verlauf der Therapie mit Antidepressiva

Vor und unter der Behandlung mit Antidepressiva ist die Untersuchung des Blutbildes und der Leberwerte zu empfehlen. Bei NSMRI und SSNRI sind Blutdruckmessungen zu Behandlungsbeginn und im Therapieverlauf erforderlich. Wegen der chinidinartigen Effekte von NSMRI auf die Reizleitung mit der Gefahr von Blockbildungen und Arrhythmien sind vor Behandlungsbeginn, nach Aufdosierung und in Abhängigkeit von Dosierung und Risiko auch im weiteren Verlauf EKG-Kontrollen notwendig.

Bei Gabe von Lithium sind zudem die Kreatinin- und Schilddrüsenwerte (TSH, T₃, T₄), unter Mirtazapin auch Gewichtskontrollen wichtig. Das EEG kann für die Erkennung von Neurotoxizität hilfreich sein (insbesondere bei älteren Patienten und bei kombinierter Medikation).

Dosierung

Initiale und Standarddosierungen sind in Tabelle 6 gelistet. Grundsätzlich gilt, dass bei jedem Patienten mit der niedrigen, in der Tabelle als »Anfangsdosis« bezeichneten Tagesdosis begonnen werden sollte. Bei älteren Patienten sollte diese Anfangsdosis halbiert und gegebenenfalls langsam aufdosiert werden. Bessert sich der Zustand des Patienten, dann ist von weiteren Erhöhungen abzugehen. Bei mangelndem Ansprechen auf die empfohlene Initialdosis (siehe Tabellen 6a–e) ist gegebenenfalls bei NSMRI in Abhängigkeit von Plasmaspiegel und Verträglichkeit eine Dosiserhöhung zu erwägen. Für die Mehrzahl der SSRI und neueren Antidepressiva mit Ausnahme von Venlafaxin findet sich allerdings kein hinreichender Beleg für den Nutzen einer Dosiserhöhung (229;307–310). Die Patienten sollten gerade in der Einstellungsphase auf ein SSRI sorgfältig hinsichtlich potentieller Nebenwirkungen wie Ruhelosigkeit und Agitation beobachtet werden (229). Die Applikation erfolgt in der Regel per os. Belege für eine bessere Wirksamkeit einer Infusionsbehandlung liegen nicht vor. Eine Beendigung der Medikation sollte generell ausschleichend (über eine Woche) erfolgen, da sonst mit Absetzeffekten zu rechnen ist (siehe oben).

Plasmaspiegelkontrollen

Plasmaspiegelkontrollen sind insbesondere bei Gabe von NSMRI zu empfehlen (im »Steady State«, d. h. ca. fünf Tage nach Medikationsbeginn oder Dosisänderung). Bei SSRI liegen keine so klaren Beziehungen von Plasmaspiegel, Wirksamkeit oder Toxizität vor wie bei NSMRI (65;311;312). Grundsätzlich anzuraten sind Plasmaspiegelkontrollen bei Hochdosisbehandlung, Verträglichkeitsproblemen, multimedizierten oder komorbiden Patienten, Symptomverschlechterung bei dosisstabiler antidepressiver Medikation und Non-Respondern bzw. Compliance-Problemen (Empfehlungsgrad zur Plasmaspiegelbestimmung für die einzelnen Antidepressiva siehe Tabellen 6a–6e).

Maßnahmen bei unzureichendem Therapieansprechen

Therapieresistenz wird im Allgemeinen definiert als ein unzureichendes Ansprechen einer adäquaten Behandlung mit zumindest einem nachweislich wirksamen Arzneimittel in ausreichender Dosis und Dauer (121;212;213;313;314). Nach den jeweils eingesetzten Maßnahmen (z. B. Umstellung oder Kombination von Antidepressiva, Augmentation) kann unter Umständen weiter in verschiedene Stadien differenziert werden (121;313), wobei höhere Stadien der Therapieresistenz fachärztlicher Beratung bedürfen (Tabelle 5).

Etwa ein Drittel aller Patienten respondiert nicht ausreichend auf das primär eingesetzte Antidepressivum (65;212;213;309;313). Noch gravierender ist die Beobachtung, dass mehr als die Hälfte der Patienten nach acht Wochen antidepressiver Behandlung keine Vollremission erreichen (314). Wenn ein Patient nach zwei bis vier Wochen keinerlei Besserung zeigt, sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass er danach noch anspricht. Im Falle des initialen Nichtansprechens sollte nach spätestens sechs Wochen fachärztlicher Rat gesucht (Tabelle 5) bzw. folgendermaßen vorgegangen werden:

Eine Plasmaspiegelbestimmung informiert gegebenenfalls darüber, ob der Patient sich im therapeutischen Bereich befindet (Tabellen 6a–6e). Eine Dosisanpassung bzw. Diskussion der Compliance mit dem Patienten ist eventuell angebracht. Auch die Diagnose sollte noch einmal überprüft werden.

Prinzipiell kommt bei mangelndem Ansprechen der **Wechsel auf ein Antidepressivum einer anderen (oder der gleichen) Wirkstoffgruppe** oder eine Augmentationsstrategie (z. B. mit Lithium) in Frage (65;212;213;315). Beide Strategien haben Vor- und Nachteile. Ergebnisse aus zumeist offenen Studien weisen darauf hin, dass etwa 50 % der Patienten bei einem Wechsel des Antidepressivums ansprechen (65;212;213;309;313;315). In einer jüngeren vom National Institute of Mental Health geförderten Studie an 727 ambulanten Patienten, die auf Citalopram nicht ansprachen oder dieses nicht vertrugen, konnte nach

Wechsel auf ein anderes Antidepressivum (Bupropion, Venlafaxin, Sertralin) unabhängig von der Wirkstoffgruppe eine Remissionsrate von etwa 25 % erreicht werden (316). Freilich muss methodisch das Eintreten einer Spontanremission bei verlängerter Beobachtungsdauer berücksichtigt werden. Einen sicheren Beleg anhand einer ausreichenden Zahl methodisch hochwertiger Studien gibt es hierfür jedoch nicht (212;213). Desgleichen fehlen systematische klinische Untersuchungen, die die Effektivität einer Umstellung des Antidepressivums mit derjenigen der Augmentation, deren Wirksamkeit gut belegt ist (siehe unten), vergleichen (317).

Der Vorteil des Umsetzens auf ein anderes Antidepressivum besteht darin, dass unter Beibehaltung einer Monotherapie und möglicherweise einer besseren Compliance als bei Verabreichung von zwei Pharmaka auch ein geringeres Risiko von Nebenwirkungen und Wechselwirkungen erwartet werden kann (121;317). Der Nachteil ist, dass nochmals die unter Umständen lange Latenzzeit für das neu gewählte Antidepressivum durchlaufen werden muss.

Augmentation

Bei Non-Response ist die Wirksamkeit einer Zugabe von **Lithiumsalzen** zur bisherigen Behandlung mit einem Antidepressivum (Augmentationsstrategie) in mehreren kontrollierten Studien gut belegt (314;318;319). Bis zur Beurteilung der Wirksamkeit sollte eine Lithiumaugmentation mindestens zwei Wochen lang mit therapeutisch wirksamen Lithiumspiegeln durchgeführt werden (318).

Die Wirksamkeit der Augmentationsstrategie mit Schilddrüsenhormonen (Trijodthyronin, Levothyroxin) ist nicht in gleicher Weise wie die Lithiumaugmentation belegt (320).

Der Vorteil der Augmentationsverfahren ist ein rascher Wirkungseintritt (317). Nachteile bestehen in den zusätzlichen Neben- und Wechselwirkungen von Lithium (Tabelle 6e) und Schilddrüsenhormonen (insbesondere kardiovaskulär). Die Lithiumtherapie erfordert ausreichende Erfahrungen und Plasma-

spiegelkontrollen. Eine Augmentations-therapie mit Schilddrüsenhormonen (Trijodthyronin, Levothyroxin) sollte nur in der fachärztlichen Praxis erfolgen.

Besondere Patienten- gruppen oder Erkrankungsformen


Kinder und Jugendliche

Zur medikamentösen Behandlung der Depression bei Kindern und Jugendlichen liegen bedeutend weniger klinische Studien als für Erwachsene vor (64;97).

In den letzten Jahren wurde die Datenlage zu Nutzen und Risiken einer Therapie mit Antidepressiva im Kindes- und Jugendalter auch von mehreren regulatorischen Institutionen geprüft. Dabei wird die Nutzen-Risiko-Balance für die Mehrzahl der Antidepressiva als ungünstig oder nicht hinreichend nachgewiesen angesehen. So bezeichnete das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in einer Arzneimittelschnellinformation (ASI) Paroxetin bei unter 18-Jährigen als kontraindiziert, da es bei Depressionen im Kindesalter nicht wirksam sei und möglicherweise die Suizidneigung erhöhe (321;322). Zu Venlafaxin wurde ein ähnlicher Warnhinweis vom Hersteller versandt. Im Report des englischen Committee on Safety of Medicines (CSM) zur Sicherheit von SSRI wird darüber hinaus anhand der Ergebnisse aus klinischen Studien eine ungünstige Nutzen-Risiko-Balance bei unter 18-Jährigen auch für Sertralin, Citalopram, Escitalopram und Mirtazapin angenommen, bei Fluvoxamin wird die Datenlage als unzureichend für eine Bewertung beschrieben (229;323). Nach Aussagen der European Medicines Agency (EMA) sollten im Allgemeinen SSRI und SSNRI in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden, da klinische Studien ein erhöhtes Risiko suizidalen Verhaltens wie z. B. Selbstmordversuche und Suizidgedanken gezeigt haben (324). Für SSRI und SNRI erließ das BfArM im September 2005 einen Stufenplan II zur Abwehr von Arzneimittelrisiken und ordnete damit die Aufnahme von Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für


die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren an (siehe entsprechende Fachinformationen) (325). Bei Anwendung von NSMRI sind im Kindes- und Jugendalter kaum günstigere Ergebnisse als unter Placebo zu erwarten (212;213;326).

In der Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) vom September 2005 zur Depression bei Kindern und Jugendlichen (212;213) wird bei leichter Depression zunächst beobachtendes Abwarten, danach – falls keine Remission eintritt – Psychotherapie, aber ausdrücklich keine initiale medikamentöse Behandlung empfohlen. Bei erfolgloser psychotherapeutischer Intervention einer leichten oder mittelgradig bis schweren Depression wird eine zusätzliche medikamentöse Behandlung angeraten. Hierfür wird Fluoxetin als Arzneimittel der ersten Wahl – immer in Kombination mit einer Psychotherapie – empfohlen. Nur bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit von Fluoxetin im individuellen Fall sollte auf die Arzneimittel der zweiten Wahl (Sertralin oder Citalopram) zurückgegriffen werden. Die Behandlung muss immer von einer engmaschigen Kontrolle hinsichtlich Symptomatik, Nebenwirkungen und Suizidrisiko begleitet sein. Explizit nicht empfohlen für Kinder und Jugendliche werden von NICE Paroxetin, Venlafaxin, NSMRI und Johanniskraut (212;213).

 Für Fluoxetin liegen die Ergebnisse mehrerer Studien zur Behandlung von Depressionen im Kindes- und Jugendalter vor, die in der Mehrzahl eine Wirksamkeit in dieser Indikation zeigen (327–331). In der Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) fand sich bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren die beste antidepressive Wirksamkeit bei einer kombinierten Behandlung bestehend aus Fluoxetin und kognitiver Verhaltenstherapie (327;328). Auffällig war in dieser Studie – trotz behandlungsbedingter Reduktion suizidaler Gedanken – ein erhöhtes Risiko für selbstschädigende Handlungen bei denjenigen Patienten, die Fluoxetin erhielten. Möglicherweise hängt dies mit einer

SSRI-bedingten erhöhten Aktivität, Reizbarkeit und Erregung zusammen. Fluoxetin, das auch von der FDA zur Behandlung der Depression bei Kindern zugelassen ist, wird von NICE als das einzige Antidepressivum bewertet, für das aufgrund der verfügbaren Evidenz aus klinischen Studien eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz als belegt angesehen werden kann (212;213). Diese Aussagen werden auch durch den Report des Committee on Safety of Medicines (CSM) zur Sicherheit von SSRI gestützt (229).

Ältere Patienten

 Die Wirksamkeit von Antidepressiva ist auch für ältere Patienten belegt. Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden großen Antidepressivagruppen NSMRI und SSRI, aber auch zu anderen und neueren Antidepressiva (z. B. Moclobemid, Venlafaxin, Mirtazapin, Reboxetin) wurden bislang nicht nachgewiesen (22;28;64;65;73;77;78;91;99;332–334).

Bei ähnlicher Wirksamkeit muss sich die Substanzwahl daher am Neben- und Wechselwirkungspotential orientieren. Dabei erfordern erhöhtes Nebenwirkungsrisiko und Multimedikation bei älteren Menschen (siehe auch Tabelle 8) detaillierte Kenntnisse für die Pharmakotherapie der Depression (335;336). Eine konsequente Behandlung ist aber gerade bei alten Menschen nötig, da nicht nur die Risiken der Behandlung, sondern auch die der Nichtbehandlung erhöht sind. Eine fachärztliche Mitbetreuung dürfte in vielen Fällen empfehlenswert sein.

Bei der Analyse der Ergebnisse klinischer Studien finden sich in einigen Arbeiten keine Unterschiede hinsichtlich der globalen Verträglichkeit von NSMRI und SSRI bei älteren Menschen, in anderen wird über eine insgesamt bessere Verträglichkeit von SSRI berichtet (65;74;77;78;84;99;220;223;335;337).

Entscheidend für die Wirkstoffauswahl, insbesondere beim älteren Menschen, ist somit die individuelle Eignung des Nebenwirkungsprofils. Dies gilt vor allem für die Behandlung der oft kardial

und hirnorganisch vorgeschädigten Patienten mit **NSMRI**, die nachteilige kardiovaskuläre Wirkungen (orthostatische Hypotonie) (338–340) oder Erregungsleitungsstörungen (13;81;341) aufweisen können (82). Von Bedeutung sind im höheren Alter weiterhin anticholinerge Nebenwirkungen der NSMRI (ausgeprägt insbesondere bei Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin) wie Harnverhalt bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, Verwirrheitszustände, Delir und kognitive Beeinträchtigungen (342). Cave: Kombination von NSMRI mit anderen anticholinerg wirkenden Substanzen wie z. B. Antihistaminika, niederpotenten Neuroleptika! Nortriptylin scheint aufgrund seiner selteneren orthostatischen Reaktionen bei älteren Menschen besser verträglich als andere NSMRI zu sein (65;74;83;84;92).

Ergebnisse klinischer Studien zum direkten Vergleich von NSMRI und SSRI bei älteren Patienten mit Herz-Kreislauf-erkrankungen sind rar. Die vorliegenden Daten zu älteren Patienten mit Depression und chronisch ischämischer Herzerkrankung weisen beim Vergleich von Nortriptylin mit Paroxetin, wie auch anhand der pharmakodynamischen Eigenschaften erklärbar, auf eine bessere kardiovaskuläre Verträglichkeit des SSRI hin (13;223). Die anticholinerge Potenz von Nortriptylin ist nach einer Doppelblindstudie bei älteren Patienten mit Depression fünffach höher als diejenige von Paroxetin (343). Aus diesen Gründen werden bei älteren Patienten häufig SSRI und andere neuere Antidepressiva bevorzugt eingesetzt. Andererseits sind auch die spezifischen Nebenwirkungen der SSRI, z. B. Hyponatriämie (siehe Abschnitt »Verträglichkeit«), und das Interaktionspotential (Cave: Multimedikation im Alter!) einiger SSRI zu beachten. Neurotoxische Reaktionen unter Lithiumsalzen sind häufiger bei älteren Patienten und insbesondere in Kombination mit anderen Psychopharmaka (Neuroleptika!) beschrieben worden (344).

Hinsichtlich des bei älteren Menschen auch durch Psychopharmaka erhöhten und wegen der Gefahr von Schenkelhalsfrakturen besonders gefährlichen **Sturzrisikos** scheint kein Unterschied

zwischen NSMRI und SSRI zu bestehen (225–227;345–347).

Die Ergebnisse aus kontrollierten Studien zur antidepressiven Behandlung bei körperlichen Begleiterkrankungen (z. B. KHK, Diabetes mellitus, Demenz, Parkinson-Krankheit) sind unzureichend (348). Zur Behandlung depressiver Syndrome bei Demenz siehe auch Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Therapie der Demenz (349).

Zusammenfassung

Zur Behandlung depressiver Syndrome bei älteren Patienten stehen verschiedene Wirkstoffgruppen ähnlicher Wirksamkeit wie z. B. NSMRI und SSRI zur Verfügung. Für viele ältere, besonders in ambulanter Behandlung befindliche Patienten werden oft in Abhängigkeit von Komorbidität und Komedikation Antidepressiva mit einem geeigneten Nebenwirkungsprofil, wie z. B. SSRI, Moclobemid oder bestimmte neuere Substanzen, zu bevorzugen sein. Bei der Verschreibung von Antidepressiva vom Typ der NSMRI, aber auch bei neueren Antidepressiva (kardiovaskuläre Reaktionen unter SNRI; siehe oben) sind Nebenwirkungen sorgfältig zu beobachten. Für ältere depressive Patienten, nicht dagegen für die Gesamtgruppe depressiver Patienten, ist die Kombination von interpersoneller Therapie

und Pharmakotherapie der jeweiligen Monotherapie hinsichtlich der rückfallverhütenden Wirkung überlegen (262;350).

Wahnhafte Depression

Bei wahnhaften Depressionen wird oft die Kombination von Antidepressiva mit einem Neuroleptikum angewandt (22;28;65). Diese Empfehlung ist auf die allgemeinen klinischen Erfahrungen und weniger auf stringente klinische Studien begründet. Bei Patienten mit wahnhafter Depression ist eine fachärztliche Mitbetreuung nötig.

Akute Depression im Rahmen einer bipolaren Störung (manisch-depressive Erkrankung)

Depressionen sind im Verlauf einer bipolaren Störung häufiger als Manien. Ihre optimale Behandlung wird kontrovers diskutiert. Während in Europa traditionell der Medikation mit Antidepressiva der Vorzug gegeben wird (351), ist es in den USA üblich, für diese Indikation primär Stimmungsstabilisierer einzusetzen (Lithium bzw. bestimmte Antikonvulsiva wie z. B. Lamotrigin), um dadurch das am meisten befürchtete Risiko einer Therapie mit Antidepressiva, nämlich den Umschlag in eine Manie bzw. in ein »Rapid-cycling«, zu reduzieren (352). NSMRI werden auf der Basis widersprechender Befunde diesbezüg-

Tabelle 8: Gründe für erhöhtes Nebenwirkungsrisiko von Antidepressiva bei alten Menschen (333)

- Erhöhte Wirkspiegel bei reduzierter Clearance
 - gehäuft im Alter
 - bei Komorbidität (z. B. Leberfunktionsstörungen)
 - als Folge von pharmakokinetischen Wechselwirkungen
- Erhöhte oder wechselnde Wirkspiegel durch Fehleinnahme (kognitive Störungen, Multimedikation)
- Pharmakodynamische Faktoren wie
 - verringerte Homöostase-Kapazität
 - Arzneimittelinteraktionen (z. B. bei anticholinerg wirkenden Substanzen)
- Erhöhte Folgerisiken von Nebenwirkungen wie
 - Orthostase → Sturz → Schenkelhalsfraktur
 - Sedierung → Inaktivität → Bettlägerigkeit

lich im Vergleich zu SSRI als gefährlicher angesehen (353). Nordamerikanische Empfehlungen favorisieren deshalb einen sehr zurückhaltenden, zeitlich stark begrenzten Einsatz von Antidepressiva, gegebenenfalls in Kombination mit z. B. Lithiumsalzen (354).

Bei Patienten mit manischen Phasen, die zu sozialen Problemen oder anderen gravierenden Beeinträchtigungen führen (bipolare affektive Erkrankungen Typ I), sollte eine Antidepressivabehandlung vorzugsweise in Kombination mit einem Phasenprophylaktikum durchgeführt werden, um ein Umschlagen der Depression in eine Manie aufgrund der Behandlung zu verhindern (355). Hierfür kommen in erster Linie Lithiumsalze in Betracht. Bei Patienten, die lediglich hypomane Phasen entwickeln, die zu keinen relevanten Folgen führen (bipolare affektive Erkrankungen Typ II), kann aufgrund der relativen Stabilität der diagnostischen Subtypen (356) auf eine solche Kombination verzichtet werden. Die Verordnung von Lithiumsalzen und ihr adäquates Monitoring erfordern im Allgemeinen fachärztliche Kompetenz.

- 1 Murray CJ, Lopez AD: Global and regional descriptive epidemiology of disability: incidence, prevalence, health expectancies and years lived with disability. In: Murray CJ, Lopez AD (Hrsg.): The global burden of disease. Global burden of disease and injury series. Harvard: Harvard University Press, 1997; 201-246.
- 2 Wittchen HU, Müller N, Schmidt-Kunz B et al.: Erscheinungsformen, Häufigkeiten und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Zusatzsurveys »Psychische Störungen«. MMW Fortschr Med 2000; 118 (Suppl. I): 4-10.
- 3 Wittchen HU, Winter S, Höfler M et al.: Häufigkeit und Erkennensrate von Depressionen in der hausärztlichen Praxis. MMW Fortschr Med 2000; 118 (Suppl. I): 22-30.
- 4 Harris EC, Barraclough B: Excess mortality of mental disorder. Br J Psychiatry 1998; 173: 11-53.
- 5 Penninx BW, Geerlings SW, Deeg DJ et al.: Minor and major depression and the risk of death in older persons. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 889-895.
- 6 Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE: A systematic review of the mortality of depression. Psychosom Med 1999; 61: 6-17.
- 7 Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB: The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 580-592.
- 8 Barefoot JC, Schroll M: Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in community sample. Circulation 1996; 93: 1976-1980.
- 9 Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA et al.: Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. Lancet 2003; 362: 604-609.
- 10 Carney RM, Rich MW, Freedland KE et al.: Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease. Psychosom Med 1988; 50: 627-633.
- 11 Carney RM, Freedland KE: Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. Biol Psychiatry 2003; 54: 241-247.
- 12 Rabins PV, Harvis K, Koven S: High fatality rates of late-life depression associated with cardiovascular disease. J Affect Disord 1985; 9: 165-167.
- 13 Roose SP: Depression, anxiety, and the cardiovascular system: the psychiatrist's perspective. J Clin Psychiatry 2001; 62 Suppl 8: 19-22.
- 14 Berkman LF, Blumenthal J, Burg M et al.: Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. JAMA 2003; 289: 3106-3116.
- 15 Carney RM, Jaffe AS: Treatment of depression following acute myocardial infarction. JAMA 2002; 288: 750-751.
- 16 Frasure-Smith N, Lesperance F: Depression--a cardiac risk factor in search of a treatment. JAMA 2003; 289: 3171-3173.
- 17 Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM et al.: Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA 2002; 288: 701-709.
- 18 Glassman AH: Does treating post-myocardial infarction depression reduce medical mortality? Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 711-712.
- 19 Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D et al.: Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. Arch Gen Psychiatry 2005; 62: 792-798.
- 20 Ahrens B, Muller-Oerlinghausen B, Schou M et al.: Excess cardiovascular and suicide mortality of affective disorders may be reduced by lithium prophylaxis. J Affect Disord 1995; 33: 67-75.
- 21 U.S. Preventive Services Task Force: Screening for depression: recommendations and rationale. Ann Intern Med 2002; 136: 760-764.
- 22 National Institute for Clinical Excellence: Depression: Management of depression in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline Number 23. Full version. December 2004.
- 23 Gilbody S, House A, Sheldon T, Gilbody S: Screening and case finding instruments for depression. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD002792.
- 24 Gilbody SM, House AO, Sheldon TA: Routinely administered questionnaires for depression and anxiety: systematic review. BMJ 2001; 322: 406-409.
- 25 Palmer SC, Coyne JC: Screening for depression in medical care: pitfalls, alternatives, and revised priorities. J Psychosom Res 2003; 54: 279-287.
- 26 Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL et al.: Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 136: 765-776.
- 27 Williams JW, Jr., Noel PH, Cordes JA et al.: Is this patient clinically depressed? JAMA 2002; 287: 1160-1170.
- 28 National Institute for Clinical Excellence: Depression: Management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. December 2004.
- 29 Mastering depression in primary care (version 22): World Health Organization, WHO, Regional Office for Europe Psychiatric Research Unit, Frederiksberg General Hospital 2005.
- 30 Wellbeing measures in primary health care / The deprecare projekt. Stockholm, Sweden. Report on an WHO Meeting 1998.
- 31 Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S, Herzog W: Manual (Komplettversion und Kurzform): Autorisierte deutsche Version des »Prime MD Patient Health Questionnaire (PHQ)«. 2. Aufl.; Pfizer, 2002.
- 32 Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB: Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA 1999; 282: 1737-1744.
- 33 Henkel V, Mergl R, Kohnen R et al.: Identifying depression in primary care: a comparison of different methods in a prospective cohort study. BMJ 2003; 326: 200-201.
- 34 Henkel V, Mergl R, Coyne JC et al.: Screening for depression in primary care: will one or two items suffice? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2004; 254: 215-223.
- 35 Primack BA: The WHO-5 Wellbeing Index performed the best in screening for depression in primary care. ACP J Club 2003; 139: 48.
- 36 Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS: Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. J Gen Intern Med 1997; 12: 439-445.
- 37 Härter M, Bermejo I, Schneider F et al.: Versorgungsleitlinie zur Diagnostik und Therapie depressiver Störungen in der hausärztlichen Praxis. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2003; 97: 16-35.
- 38 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Angst- und Zwangsstörungen. 2. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Oktober 2003; Band 30, Sonderheft 4.
- 39 Blackburn IM, Moore RG: Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression. Br J Psychiatry 1997; 171: 328-334.
- 40 DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ, Simons AD: Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. Am J Psychiatry 1999; 156: 1007-1013.
- 41 Dobson KS: A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. J Consult Clin Psychol 1989; 57: 414-419.
- 42 Elkin I, Shea MT, Watkins JT et al.: National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 971-982.
- 43 Gaffan EA, Tsaousis I, Kemp-Wheeler SM: Researcher allegiance and meta-analysis: the case of cognitive therapy for depression. J Consult Clin Psychol 1995; 63: 966-980.
- 44 Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM: A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. J Affect Disord 1998; 49: 59-72.
- 45 Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD et al.: Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Singly and in combination. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 774-781.
- 46 Jarrett RB, Rush AJ: Short-term psychotherapy of depressive disorders: current status and future directions. Psychiatry 1994; 57: 115-132.
- 47 Klerman GL, Weissman MM, Rounsaville BJ, Chevron ES: Interpersonal psychotherapy of depression. 1984. Basic Books, New York.
- 48 Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ et al.: Treating major depression in primary care practice. Eight-month clinical outcomes. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 913-919.

- 49 Eastman CI, Young MA, Fogg LF et al.: Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 883-889.
- 50 Lam RW, Levitt AJ, editors: Canadian consensus guidelines for the treatment of seasonal affective disorder. Vancouver (BC): Clinical & Academic Publishing, 1999.
- 51 Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL et al.: Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 890-896.
- 52 Terman M, Terman JS, Ross DC: A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 875-882.
- 53 Partonen T, Lonnqvist J: Seasonal affective disorder. *Lancet* 1998; 352: 1369-1374.
- 54 Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K et al.: Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 929-937.
- 55 Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K et al.: 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 1996; 37: 109-120.
- 56 Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD et al.: Efficacy of ECT: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 297-302.
- 57 Prudic J, Sackeim HA: Refractory depression and electroconvulsive therapy. In: *Treatment strategies for refractory depression* 1990; 111-128. American Psychiatric Press, Washington D.C.
- 58 Wijeratne C, Halliday GS, Lyndon RW: The present status of electroconvulsive therapy: a systematic review. *Med J Aust* 1999; 171: 250-254.
- 59 UK ETC Review Group: Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 799-808.
- 60 Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE et al.: Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003493.
- 61 Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. 2002.
- 62 Montgomery SA, Roberts A, Patel AG: Placebo-controlled efficacy of antidepressants in continuation treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9 Suppl 1: 49-53.
- 63 Weyer G: *Collegium Internationale Psychiatricae Sclorum (CIPS)* (Hrsg.): *Internationale Scalen für Psychiatrie*. Göttingen: Beltz, 2005.
- 64 Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR): *Treatment of depression - newer pharmacotherapies*. AHCPR Pub. No. 99-E 014. Evidence Report/Technology Assessment 1999.
- 65 Bauer M, Whybrow PC, Angst J et al.: *Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen. Behandlungsleitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Teil 1 und 2*. Edition Psychopharmakotherapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2004.
- 66 Oeljeschläger B, Müller-Oerlinghausen B: Wege zur Optimierung der individuellen antidepressiven Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101: A1337-A1340.
- 67 Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M: Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002; 287: 1840-1847.
- 68 Khan A, Leventhal RM, Khan SR, Brown WA: Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 40-45.
- 69 Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I: Is it time to replace the Hamilton Depression Rating Scale as the primary outcome measure in treatment studies of depression? *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 105-110.
- 70 Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J: Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harv Rev Psychiatry* 1998; 5: 293-306.
- 71 Geddes JR, Carney SM, Davies C et al.: Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 653-661.
- 72 Müller WE: *Pharmakologische Grundlagen erwünschter und unerwünschter Wirkungen am Beispiel Antidepressiva*. Psychopharmakotherapie 2002; 1: 2-18.
- 73 Geddes J, Butler R, Hatcher S: Depressive disorders. In: *BMJ Publishing Group (Hrsg.): clinical evidence*. London: BMJ Publishing Group, 2002; 1121-1139.
- 74 Bauer M, Whybrow PC, Angst J et al.: *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder*. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 5-43.
- 75 Barbui C, Hotopf M: Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 129-144.
- 76 Storosum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ et al.: Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 173-180.
- 77 Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR et al.: The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 1997; 46: 191-217.
- 78 Gerson S, Belin TR, Kaufman A et al.: Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings. *Harv Rev Psychiatry* 1999; 7: 1-28.
- 79 Arroll B, MacGillivray S, Ogston S et al.: Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med* 2005; 3: 449-456.
- 80 MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S et al.: Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1014.
- 81 Roose SP: Treatment of depression in patients with heart disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 262-268.
- 82 Alvarez WJr, Pickworth K: Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: a review of the literature. *Pharmacother* 2003; 23: 754-771.
- 83 Roose SP, Glassman AH, Siris SG et al.: Comparison of imipramine- and nortriptyline-induced orthostatic hypotension: a meaningful difference. *J Clin Psychopharmacol* 1981; 1: 316-319.
- 84 Bauer M, Whybrow PC, Angst J et al.: *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions*. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3: 69-86.
- 85 Anderson IM, Tomenson BM: Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995; 310: 1433-1438.
- 86 Bech P, Cialdella P, Haugh MC et al.: Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 421-428.
- 87 Edwards JG, Anderson I: Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999; 57: 507-533.
- 88 Kroenke K, West SL, Swindle R et al.: Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 2947-2955.
- 89 Mace S, Taylor D: Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1: 917-933.
- 90 Stahl SM: Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 894-901.
- 91 Williams JW, Jr., Mulrow CD, Chiquette E et al.: A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000; 132: 743-756.
- 92 American Psychiatric Association: *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision)*. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1-45.
- 93 Anderson IM: SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety* 1998; 7 Suppl 1: 11-17.
- 94 Anderson IM: Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000; 58: 19-36.

- 95 Guaiana G, Barbui C, Hotopf M: Amitriptyline versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD004186.
- 96 Moller HJ, Glaser K, Leverkus F, Gobel C: Double-blind, multicenter comparative study of sertraline versus amitriptyline in outpatients with major depression. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 206-212.
- 97 Geddes JR, Freemantle N, Mason JM et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus other antidepressants for depression (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1-66.
- 98 Steffens DC, Krishnan KR, Helms MJ: Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 1997; 6: 10-18.
- 99 Menting JE, Honig A, Verhey FR et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of elderly depressed patients: a qualitative analysis of the literature on their efficacy and side-effects. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 165-175.
- 100 Anderson IM: Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull* 2001; 57: 161-178.
- 101 Dalton SO, Johansen C, Møllemejaer L et al.: Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 59-64.
- 102 de Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D: Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999; 319: 1106-1109.
- 103 Anonymus: Bleeding with SSRIs. *Biological Therapies in Psychiatry* 2005; 28.
- 104 Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA et al.: Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2367-2370.
- 105 Movig KL, Janssen MW, de Waal MJ et al.: Relationship of serotonergic antidepressants and need for blood transfusion in orthopedic surgical patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2354-2358.
- 106 Stingl J, Schmidt LG: Blutungsneigung unter neueren Antidepressiva (SSRI). *Arzneiverordnung in der Praxis* 1999; 10.
- 107 Amrein R, Stabl M, Henauer S et al.: Efficacy and tolerability of moclobemide in comparison with placebo, tricyclic antidepressants, and selective serotonin reuptake inhibitors in elderly depressed patients: a clinical overview. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 1043-1050.
- 108 Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME: Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 226-247.
- 109 Nair NP, Amin M, Holm P et al.: Moclobemide and nortriptyline in elderly depressed patients. A randomized, multicenter trial against placebo. *J Affect Disord* 1995; 33: 1-9.
- 110 Versiani M, Oggero U, Alterwain P et al.: A double-blind comparative trial of moclobemide v. imipramine and placebo in major depressive episodes. *Br J Psychiatry Suppl* 1989; 72-77.
- 111 Versiani M, Nardi AE, Mundim FD et al.: Moclobemide, imipramine and placebo in the treatment of major depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990; 360: 57-58.
- 112 Versiani M, Amrein R, Stabl M: Moclobemide and imipramine in chronic depression (dysthymia): an international double-blind, placebo-controlled trial. *International Collaborative Study Group. Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 183-193.
- 113 Angst J, Amrein R, Stabl M: Moclobemide and tricyclic antidepressants in severe depression: meta-analysis and prospective studies. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 165-235.
- 114 Williams JW, Jr., Mulrow CD, Chiquette E et al.: A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000; 132: 743-756.
- 115 Müller-Oerlinghausen B, Lasek R, Düppenbecker H, Munter K-H (Hrsg.): *Handbuch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen*. München, Jena: Urban & Fischer, 1999.
- 116 Cunningham LA: Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Venlafaxine XR 208 Study Group. Ann Clin Psychiatry* 1997; 9: 157-164.
- 117 Lecrubier Y, Bourin M, Moon CA et al.: Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 485-493.
- 118 Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP et al.: A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 116-122.
- 119 Schweizer E, Weise C, Clary C et al.: Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 233-236.
- 120 Silverstone PH, Ravindran A: Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. *Venlafaxine XR 360 Study Group. J Clin Psychiatry* 1999; 60: 22-28.
- 121 Thase ME: Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. *The Venlafaxine XR 209 Study Group. J Clin Psychiatry* 1997; 58: 393-398.
- 122 Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ et al.: Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 383-390.
- 123 Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ et al.: Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 308-315.
- 124 Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH et al.: Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 457-470.
- 125 Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al.: Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 389-399.
- 126 Bremner JD: A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 519-525.
- 127 Claghorn JL, Lessem MD: A double-blind placebo-controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. *J Affect Disord* 1995; 34: 165-171.
- 128 Vartiainen H, Leinonen E: Double-blind study of mirtazapine and placebo in hospitalized patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 145-150.
- 129 Smith WT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E: Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 191-196.
- 130 Andreoli V, Caillard V, Deo RS et al.: Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 393-399.
- 131 Ferguson JM, Mendels J, Schwart GE: Effects of reboxetine on Hamilton Depression Rating Scale factors from randomized, placebo-controlled trials in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 45-51.
- 132 Montgomery S, Ferguson JM, Schwartz GE: The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 45-50.
- 133 Versiani M, Amin M, Chouinard G: Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 28-34.
- 134 Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P, Behnke K: Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. *Venlafaxine 631 Study Group. J Clin Psychiatry* 2000; 61: 95-100.
- 135 Costa e Silva J: Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 352-357.
- 136 Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM et al.: A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 508-512.
- 137 Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K: Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 104-108.
- 138 Mahapatra SN, Hackett D: A randomised, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and dothiepin in geriatric patients with major depression. *Int J Clin Pract* 1997; 51: 209-213.

- 139 Poirier MF, Boyer P: Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 12-16.
- 140 Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Palles J: A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. The Venlafaxine French Inpatient Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 139-143.
- 141 Ballus C, Quiros G, De Flores T et al.: The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 43-48.
- 142 Samuelian JC, Hackett D: A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 273-278.
- 143 Rudolph RL, Feiger AD: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord* 1999; 56: 171-181.
- 144 Dierick M, Ravizza L, Realini R, Martin A: A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20: 57-71.
- 145 Gentil V, Kerr-Correa F, Moreno R et al.: Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. *J Psychopharmacol* 2000; 14: 61-66.
- 146 Benkert O, Szegedi A, Kohnen R: Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 656-663.
- 147 Hoyberg OJ, Maragakis B, Mullin J et al.: A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 184-190.
- 148 Kasper S, Zivkov M, Roes KC, Pols AG: Pharmacological treatment of severely depressed patients: a meta-analysis comparing efficacy of mirtazapine and amitriptyline. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 115-124.
- 149 Leinonen E, Skarstein J, Behnke K et al.: Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. *Nordic Antidepressant Study Group. Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 329-337.
- 150 Marttila M, Jaaskelainen J, Jarvi R et al.: A double-blind study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and doxepin in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5: 441-446.
- 151 Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM, Jr.: Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 541-550.
- 152 Wade A, Crawford GM, Angus M et al.: A randomized, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and paroxetine in depressed patients in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 133-141.
- 153 Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM: Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. J Clin Psychiatry* 1998; 59: 306-312.
- 154 Katona C, Bercoff E, Chiu E et al.: Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affect Disord* 1999; 55: 203-213.
- 155 Boehringer Ingelheim, Lilly Deutschland: Fachinformation »Yentreve® 40 mg, 20 mg«. Stand: September 2005.
- 156 Wyeth: Fachinformation »Trevilor® retard 75 mg/150mg«. Stand: Februar 2005.
- 157 Miller MC: Does the new antidepressant duloxetine (Cymbalta) have any advantages over other antidepressant drugs? *Harv Ment Health Lett* 2004; 21: 8.
- 158 Gelenberg A: Update on Duloxetine. *Biological Therapies in Psychiatry* 2005; 28: 15.
- 159 Lohse MJ, Lorenzen A, Müller-Oerlinghausen B: Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report* 2004. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2004; 769-810.
- 160 Anlauf M, Bausch J, Böger RH et al.: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report* 2005. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2005.
- 161 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: *Arzneiverordnungen*. 21. Auflage. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, 2005.
- 162 Ernst E: St. John's wort, an anti-depressant? A systematic, criteria-based review. *Phyto-medicine* 1995; 2: 67-71.
- 163 Linde K, Ramirez G, Mulrow CD et al.: St John's wort for depression--an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 1996; 313: 253-258.
- 164 Linde K, Mulrow CD: St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000448.
- 165 Whiskey E, Werneke U, Taylor D: A systematic review and meta-analysis of *Hypericum perforatum* in depression: a comprehensive clinical review. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16: 239-252.
- 166 Gaster B, Holroyd J: St. John's wort for depression. A systematic review. *Arch Intern Med* 2000; 160: 152-156.
- 167 Kim HL, Streltzer J, Goebert D: St. John's wort for depression. A meta-analysis of well-defined clinical trials. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 532-539.
- 168 Vorbach EU, Hübner WD, Arnoldt KH: Wirksamkeit und Verträglichkeit des *Hypericum-Extrakts* LI 160 im Vergleich mit Imipramin. *Randomisierte Doppelblindstudie mit 135 ambulanten Patienten. Nervenheilkunde* 1993; 12: 290-296.
- 169 Steger W: Depressive Verstimmungen. Randomisierte Doppelblindstudie zum Wirksamkeitsvergleich einer pflanzlichen Wirkstoffkombination und eines synthetischen Antidepressivums. *Z Allgemeinmed* 1985; 61: 914-918.
- 170 Schrader E, Meier B, Brattström A: *Hypericum* treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre study. *Hum Psychopharmacol* 1998; 13: 163-169.
- 171 Reh C, Laux G, Schenk N: *Hypericum-Extrakt* bei Depressionen – eine wirksame Alternative. *Therapiewoche* 1992; 42: 1576-1581.
- 172 Quandt J, Schmidt U, Schenk N: Ambulante Behandlung leichter und mittelschwerer depressiver Verstimmungen. *Der Allgemeinarzt* 1993; 2: 97-102.
- 173 Osterheider MA, Schmidtke A, Beckmann H: Behandlung depressiver Symptome mit *Hypericum* (Johanneskraut) - Eine placebo-kontrollierte Doppelblindstudie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1992; 60 (Suppl. 2): 210-211.
- 174 Lehl A, Willemsen A, Papp R, Woelk H: Ergebnisse der Messungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten unter der Therapie mit Johanneskraut-Extrakt. *Nervenheilkunde* 1993; 12: 281-284.
- 175 König CD: *Hypericum perforatum* L. (gemeines Johanneskraut) als Therapeutikum bei depressiven Verstimmungszuständen - eine Alternative zu synthetischen Arzneimitteln? *Inauguraldissertation, Universität Basel*. 1993.
- 176 Hübner WD, Lande S, Podzuweit H: Behandlung larvierter Depressionen mit Johanneskraut. *Nervenheilkunde* 1993; 12: 278-280.
- 177 Harrer G, Sommer H: Therapie leichter/mittelschwerer Depressionen mit *Hypericum*. *Münch Med Wschr* 1993; 135: 305-309.
- 178 Harrer G, Schmidt U, Kuhn U: »Alternative« Depressionsbehandlung mit einem *Hypericum-Extrakt*. *TW Neurologie Psychiatrie* 1991; 5: 710-716.
- 179 Halama P: Wirksamkeit des Johanneskraut-extraktes LI 160 bei depressiver Verstimmung. *Placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 50 Patienten. Nervenheilkunde* 1991; 10: 250-253.
- 180 Ditzler K, Gessner B, Schatton WF, Willems M: Clinical trial on neuropas versus placebo in mild to moderate depressive symptoms: a placebo-controlled, randomised double-blind study. *Complement Ther Med* 1994; 2: 5-13.
- 181 Montgomery SA, Hübner WD, Grigolett HG: Efficacy and tolerability of St. John's wort extract compared with placebo in patients with mild to moderate depressive disorder. *Phytomedicine* 2000; 7 (Suppl. 2): 107.

- 182 Vorbach EU, Arnoldt KH, Hubner WD: Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 Suppl 2: 81-85.
- 183 Harrer G, Schmidt U, Kuhn U, Biller A: Comparison of equivalence between the St. John's wort extract LoHyp-57 and fluoxetine. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 289-296.
- 184 Wheatley D: LI 160, an extract of St. John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients--a controlled 6-week clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 Suppl 2: 77-80.
- 185 Schrader E: Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 61-68.
- 186 Woelk H: Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321: 536-539.
- 187 Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, Pawlowska M: Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. *Clin Ther* 2000; 22: 411-419.
- 188 Behnke K, Jensen GS, Graubau HJ, Gruenwald J: Hypericum perforatum versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression. *Adv Ther* 2002; 19: 43-52.
- 189 van Gorp G, Meterissian GB, Haiek LN et al.: St John's wort or sertraline? Randomized controlled trial in primary care. *Can Fam Physician* 2002; 48: 905-912.
- 190 Witte B, Harrer G, Kaptan T et al.: Behandlung depressiver Verstimmungen mit einem hochkonzentrierten Hypericumpräparat. *Fortschr Med* 1995; 113: 404-408.
- 191 Laakmann G, Schule C, Baghai T, Kieser M: St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31 Suppl 1: 54-59.
- 192 Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A et al.: Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1978-1986.
- 193 Philipp M, Kohnen R, Hiller KO: Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *BMJ* 1999; 319: 1534-1538.
- 194 Lecrubier Y, Clerc G, Didi R, Kieser M: Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1361-1366.
- 195 Kalb R, Trautmann-Sponsel RD, Kieser M: Efficacy and tolerability of hypericum extract WS 5572 versus placebo in mildly to moderately depressed patients. A randomized double-blind multicenter clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 96-103.
- 196 Hypericum Depression Trial Study Group: Effect of Hypericum perforatum (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1807-1814.
- 197 Schmidt U: Hypericin-Applikation. Zur Therapie depressiver Verstimmungen. *Psycho* 1989; 15: 665-671.
- 198 Montgomery SA: Clinically relevant effect sizes in depression. *Eur Arch Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 283-284.
- 199 Bjerkenstedt L, Edman GV, Alken RG, Mannel M: Hypericum extract LI 160 and fluoxetine in mild to moderate depression: a randomized, placebo-controlled multi-center study in outpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 40-47.
- 200 Gastpar M, Singer A, Zeller K: Efficacy and tolerability of hypericum extract STW3 in long-term treatment with a once-daily dosage in comparison with sertraline. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 78-86.
- 201 Szegedi A, Kohnen R, Dienel A, Kieser M: Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ* 2005; 330: 503.
- 202 Fava M, Alpert J, Nierenberg AA et al.: A Double-blind, randomized trial of St John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 441-447.
- 203 Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Choice of control group and related issues in clinical trials (E10). ICH Harmonised Tripartite Guideline. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/036496en.pdf>. Zuletzt geprüft: 19. April 2006.
- 204 Modell W, Houde RW: Factors influencing clinical evaluation of drugs. With special reference to the double-blind technique. *JAMA* 1958; 167: 2190-2199.
- 205 Knuppel L, Linde K: Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1470-1479.
- 206 Beer A-M, Ostermann T: Johanniskraut: Interaktion mit Cyclosporin gefährdet Nierentransplantat und erhöht die täglichen Medikationskosten. *Med Klinik* 2001; 96: 480-484.
- 207 Ernst E: Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet* 1999; 354: 2014-2016.
- 208 Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL et al.: Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003; 290: 1500-1504.
- 209 Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D et al.: Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 2000; 355: 547-548.
- 210 Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M et al.: Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 2000; 355: 548-549.
- 211 Deltito J, Beyer D: The scientific, quasi-scientific and popular literature on the use of St. John's Wort in the treatment of depression. *J Affect Disord* 1998; 51: 345-351.
- 212 National Institute for Health and Clinical Excellence: Depression in children and young people. Clinical Guideline 28. September 2005.
- 213 National Institute for Health and Clinical Excellence: Depression in children and young people. National Clinical Practice Guideline Number 28. Full version. September 2005.
- 214 Barbui C, Hotopf M, Freemantle N et al.: Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus tricyclic antidepressants (TCAs) (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
- 215 Martin RM, Hilton SR, Kerry SM, Richards NM: General practitioners' perceptions of the tolerability of antidepressant drugs: a comparison of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *BMJ* 1997; 314: 646-651.
- 216 Peretti S, Judge R, Hindmarch I: Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 403: 17-25.
- 217 Hotopf M, Hardy R, Lewis G: Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 120-127.
- 218 Trindade E, Menon D, Topfer LA, Coloma C: Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998; 159: 1245-1252.
- 219 Barbui C, Guaiana G, Hotopf M: Amitriptyline for inpatients and SSRIs for outpatients with depression? Systematic review and meta-regression analysis. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 93-97.
- 220 Wilson K, Mottram P: A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 754-762.
- 221 Brambilla P, Cipriani A, Hotopf M, Barbui C: Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 69-77.
- 222 Degner D, Grohmann R, Kropp S et al.: Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* 2003.
- 223 Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS et al.: Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 287-291.
- 224 Mamo DC, Pollock BG, Mulsant B et al.: Effects of nortriptyline and paroxetine on postural sway in depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 199-205.
- 225 Thapa PB, Gideon P, Cost TW et al.: Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med* 1998; 339: 875-882.

- 226** Liu B, Anderson G, Mittmann N et al.: Use of selective serotonin-reuptake inhibitors of tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998; 351: 1303-1307.
- 227** Ruthazer R, Lipsitz LA: Antidepressants and falls among elderly people in long-term care. *Am J Public Health* 1993; 83: 746-749.
- 228** Preskorn SH: Duloxetine. *J Psychiatr Pract* 2004; 10: 375-385.
- 229** Report of the CSM expert working group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant. December 2004. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/drugsafetymessage/con019472.pdf>. Zuletzt geprüft: 19. April 2006.
- 230** Angst J, Stabl M: Efficacy of moclobemide in different patient groups: a meta-analysis of studies. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 106 Suppl: S109-S113.
- 231** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: »UAW-News« - International: SSRI und Suizidalität. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A-2642.
- 232** Healy D: Lines of evidence on the risks of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychother Psychosom* 2003; 72: 71-79.
- 233** Beasley CM, Jr., Dornseif BE, Bosomworth JC et al.: Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 1991; 303: 685-692.
- 234** Jenner PN: Paroxetine: an overview of dosage, tolerability, and safety. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 6 Suppl 4: 69-80.
- 235** Montgomery SA, Dunner DL, Dunbar GC: Reduction of suicidal thoughts with paroxetine in comparison with reference antidepressants and placebo. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5: 5-13.
- 236** Tollefson GD, Fawcett J, Winokur G et al.: Evaluation of suicidality during pharmacologic treatment of mood and nonmood disorders. *Ann Clin Psychiatry* 1993; 5: 209-224.
- 237** Tollefson GD, Rampey AH, Jr., Beasley CM, Jr. et al.: Absence of a relationship between adverse events and suicidality during pharmacotherapy for depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 163-169.
- 238** Khan A, Warner HA, Brown WA: Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 311-317.
- 239** Khan A, Khan S, Leventhal R, Brown W: Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration database. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 113-118.
- 240** Khan A, Khan S, Kolts R, Brown W: Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 790-792.
- 241** Jick SS, Dean AD, Jick H: Antidepressants and suicide. *BMJ* 1995; 310: 215-218.
- 242** Goder R, Friege L, Treskov V et al.: Association of paroxetine with suicide attempt in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 116-117.
- 243** Müller-Oerlinghausen B, Berghofer A: Antidepressants and suicidal risk. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 2: 94-99.
- 244** Donovan S, Kelleher MJ, Lambourn J, Foster R: The occurrence of suicide following the prescription of antidepressant drugs. *Arch Suicide Res* 1999; 5: 181-192.
- 245** Gunnell D, Ashby D: Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm. *BMJ* 2004; 329: 34-38.
- 246** Cipriani A, Barbui C, Geddes JR: Suicide, depression, and antidepressants. *BMJ* 2005; 330: 373-374.
- 247** Fergusson D, Doucette S, Glass KC et al.: Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 396.
- 248** Gunnell D, Saperia J, Ashby D: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 2005; 330: 385.
- 249** Martinez C, Rietbrock S, Wise L et al.: Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005; 330: 389.
- 250** Rohde A, Schäfer C (Hrsg.): *Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2006.
- 251** Schäfer C, Spielmann H, Vetter K (Hrsg.): *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit* (erscheint vsl. im Juni 2006). 7. Auflage, München: Urban & Fischer, 2006.
- 252** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Arzneimittel während der Schwangerschaft.: *Arzneiverordnungen*. 21. Auflage. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2006; 1437-1454.
- 253** Laux G: Cost-benefit analysis of newer versus older antidepressants--pharmacoeconomic studies comparing SSRIs/SNRIs with tricyclic antidepressants. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 1-5.
- 254** Barbui C, Hotopf M, Freemantle N et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic and heterocyclic antidepressants: comparison of drug adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002791.
- 255** Furukawa TA, Streiner DL, Young LT: Antidepressant and benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001026.
- 256** Thase ME: Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 6: 15-19.
- 257** Rush AJ, Kupfer DJ: Strategies and tactics in the treatment of depression. 2001; 1477-1339.
- 258** Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL et al.: Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 77-87.
- 259** Anonymus: Antidepressant discontinuation syndromes: common, under-recognized and not always benign. *Drugs & Therapy Perspectives* 2001; 12-15.
- 260** Paykel ES: Continuation and maintenance therapy in depression. *Br Med Bull* 2001; 57: 145-159.
- 261** Frank E, Kupfer DJ, Perel JM et al.: Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 1993; 27: 139-145.
- 262** Reynolds CF, III, Frank E, Perel JM et al.: Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA* 1999; 281: 39-45.
- 263** Montgomery SA, Dufour H, Brion S et al.: The prophylactic efficacy of fluoxetine in unipolar depression. *Br J Psychiatry Suppl* 1988; 69-76.
- 264** Montgomery SA, Rasmussen JG, Tanghøj P: A 24-week study of 20 mg citalopram, 40 mg citalopram, and placebo in the prevention of relapse of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 181-188.
- 265** Terra JL, Montgomery SA: Fluvoxamine prevents recurrence of depression: results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 55-62.
- 266** Keller MB, Kocsis JH, Thase ME et al.: Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1665-1672.
- 267** Robert P, Montgomery SA: Citalopram in doses of 20-60 mg is effective in depression relapse prevention: a placebo-controlled 6 month study. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 Suppl 1: 29-35.
- 268** Hochstrasser B, Isaksen PM, Koponen H et al.: Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 304-310.
- 269** Geddes JR, Carney SM, Davies C et al.: Review: continuing treatment with antidepressants reduces the rate of relapse or recurrence of depressive symptoms regardless of duration of treatment before or after randomisation. *Lancet* 2003; 361: 653-661.
- 270** Prien RF, Kupfer DJ: Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? *Am J Psychiatry* 1986; 143: 18-23.
- 271** Prien RF: Efficacy of continuation drug therapy of depression and anxiety: issues and methodologies. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 86S-90S.
- 272** Hirschfeld RM: Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Br J Psychiatry Suppl* 2001; 42: S4-S8.

- 273** Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Hrsg.): Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen. Band 5, Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2000.
- 274** Paykel ES: Continuation and maintenance therapy in depression. *Br Med Bull* 2001; 57: 145-159.
- 275** Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM et al.: Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1247-1253.
- 276** Franchini L, Gasperini M, Perez J et al.: Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 229-232.
- 277** Frank E, Kupfer DJ, Perel JM et al.: Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1093-1099.
- 278** Dunner DL: Lithium carbonate: maintenance studies and consequences of withdrawal. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 6: 48-55.
- 279** Baastrop PC, Poulsen JC, Schou M et al.: Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet* 1970; 2: 326-330.
- 280** Souza FG, Goodwin GM: Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 666-675.
- 281** Coppen A: Lithium in unipolar depression and the prevention of suicide. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 9: 52-56.
- 282** Coppen A, Noguera R, Bailey J et al.: Prophylactic lithium in affective disorders. Controlled trial. *Lancet* 1971; 2: 275-279.
- 283** Burgess S, Geddes J, Hawton K et al.: Lithium for maintenance treatment of mood disorders (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
- 284** Davis JM: Lithium maintenance of unipolar depression. In: Bauer M, Grof E, Müller-Oerlinghausen B (Hrsg.): Lithium in neuropsychiatry. The comprehensive guide. (Im Druck). Oxfordshire, UK: Informa Healthcare, 2006.
- 285** Greil W, Kleindienst N: Rezidivprophylaxe affektiver Störungen mit Lithium. 2. Auflage. In: Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghofer A (Hrsg.): Die Lithiumtherapie. Berlin, Heidelberg, New York, 1997; 190-218.
- 286** Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N et al.: Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomized study. *J Affect Disord* 1996; 40: 179-190.
- 287** Placidi GF, Lenzi A, Lazzarini F et al.: The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 490-494.
- 288** Simhandl C, Denk E, Thau K: The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. *J Affect Disord* 1993; 28: 221-231.
- 289** Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA et al.: Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 144-151.
- 290** Dardennes R, Even C, Bange F, Heim A: Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 378-381.
- 291** Dang T, Engel RR: Long-term drug treatment of bipolar and depressive disorders: meta-analysis of controlled clinical trials with lithium, carbamazepine and antidepressive agents. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 170.
- 292** Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G et al.: A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1013-1024.
- 293** Alda M: The phenotypic spectra of bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14 Suppl 2: S94-S99.
- 294** Macritchie K, Geddes J, Scott J et al.: Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
- 295** Goodwin FK, Fireman B, Simon GE et al.: Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 2003; 290: 1467-1473.
- 296** Fava GA, Rafanelli C, Grandi S et al.: Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 816-820.
- 297** Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G, Rudas N: Effectiveness of restarting lithium treatment after its discontinuation in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 548-550.
- 298** Felber W, Kyber A: Suizide und Parasuizide während und außerhalb einer Lithiumprophylaxe. 1994; 53-59.
- 299** Kallner G, Lindelius R, Petterson U et al.: Mortality in 497 patients with affective disorders attending a lithium clinic or after having left it. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 8-13.
- 300** Berghofer A, Adli M, Baethge C et al.: Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V. (Hrsg.): Phasenprophylaxe. Hamburg: ConferencePoint Verlag, 2003.
- 301** Schou M: Suicidal behavior and prophylactic lithium treatment of major mood disorders: a review of reviews. *Suicide Life Threat Behav* 2000; 30: 289-293.
- 302** Müller-Oerlinghausen B, Wolf T, Ahrens B: Mortality during initial and during later lithium treatment. A collaborative study by the International Group for the Study of Lithium-treated Patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 295-297.
- 303** Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J: Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 5: 44-52.
- 304** Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR: Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1805-1819.
- 305** Goodwin FK: Anticonvulsant therapy and suicide risk in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 2: 89-93.
- 306** Thies-Flechtner K, Müller-Oerlinghausen B, Seibert W et al.: Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. Data from a randomized prospective trial. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 103-107.
- 307** Corruble E, Guelfi JD: Does increasing dose improve efficacy in patients with poor antidepressant response: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 343-348.
- 308** Ruhé HG, Huyser J, Scholten RJPM et al.: Antidepressant dose-increase for non-responders to a standard dose for depression (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004045.
- 309** Thase ME, Rush AJ: Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.): Psychopharmacology: The forth generation of progress. New York: Raven Press, 1995; 1081-1097.
- 310** Adli M, Baethge C, Heinz A et al.: Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 387-400.
- 311** Amsterdam JD, Fawcett J, Quitkin FM et al.: Fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations in major depression: a multicenter study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 963-969.
- 312** Baumann P: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 444-469.
- 313** Cowen PJ: Pharmacological management of treatment resistant depression. *Adv Psychiatr Treatment* 1998; 4: 320-327.
- 314** Bauer M, Berghofer A, Adli M: Akute und therapieresistente Depressionen. Pharmakotherapie - Psychotherapie - Innovationen. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2005.
- 315** Thase ME, Rush AJ: When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 13: 23-29.
- 316** Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al.: Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1231-1242.
- 317** Nelson JC: Treatment of antidepressant non-responders: augmentation or switch? *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 15: 35-41.

- 318** Bauer M, Dopfmer S: Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 427-434.
- 319** Bauer M, Adli M, Baethge C et al.: Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 440-448.
- 320** Bauer M, Berghöfer A, Adli M: Therapieresistente Depression. Aktueller Wissensstand und Leitlinien für die Behandlung in Klinik und Praxis. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2004.
- 321** Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Paroxetin: Als Antidepressivum bei unter 18-jährigen jetzt kontraindiziert. Arzneimittelschnellinformation, 01.04.2004.
- 322** Abbott A: British panel bans use of antidepressant to treat children. *Nature* 2003; 423: 792.
- 323** Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363: 1341-1345.
- 324** EMEA Press office: Press release: CHMP meeting on Paroxetine and other SSRIs. Doc. Ref. EMEA/192570/2004. London, 09.12. 2004.
- 325** Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Abwehr von Gefahren durch Arzneimittelsrisiken, Stufe II: Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) und Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI): Atomoxetin, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamin, Mianserin, Milnacipran, Mirtazapin, Paroxetin, Reboxetin, Sertralin und Venlafaxin. Bonn, 08.09.2005.
- 326** Hazell P, O'Connell D, Heathcote D et al.: Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *BMJ* 1995; 310: 897-901.
- 327** March J, Silva S, Petrycki S et al.: Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 807-820.
- 328** Glass RM: Treatment of adolescents with major depression: contributions of a major trial. *JAMA* 2004; 292: 861-863.
- 329** Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA et al.: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1031-1037.
- 330** Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD et al.: Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 1205-1215.
- 331** Simeon JG, Dinicola VF, Ferguson HB, Copping W: Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990; 14: 791-795.
- 332** McCusker J, Cole M, Keller E et al.: Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 705-712.
- 333** Hegerl U, Hoff PH: Depressionsbehandlung unter komplizierenden Bedingungen. Komorbidität - Multimedikation - Geriatrische Patienten. 1. Aufl.; Bremen: UNI-MED Verlag, 2003.
- 334** Wilson K, Mottram P, Sivananthan A, Nightingale A: Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD000561.
- 335** Pollock BG: Adverse reactions of antidepressants in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 20: 4-8.
- 336** Preskorn SH: Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy for the elderly. *Am J Med* 1993; 94: 25-125.
- 337** Mulsant BH, Pollock BG, Nebes R et al.: A twelve-week, double-blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in older depressed inpatients and outpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 406-414.
- 338** Glassman AH, Bigger JT, Jr.: Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. A review. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 815-820.
- 339** Glassman AH, Walsh BT, Roose SP et al.: Factors related to orthostatic hypotension associated with tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 35-38.
- 340** Glassman AH, Bigger JT, Jr., Giardina EV et al.: Clinical characteristics of imipramine-induced orthostatic hypotension. *Lancet* 1979; 1: 468-472.
- 341** Coupland N, Wilson S, Nutt D: Antidepressant drugs and the cardiovascular system: a comparison of tricyclics and selective serotonin reuptake inhibitors and their relevance for the treatment of psychiatric patients with cardiovascular problems. *J Psychopharmacol* 1997; 11: 83-92.
- 342** Knegtering H, Eijck M, Huijsman A: Effects of antidepressants on cognitive functioning of elderly patients. A review. *Drugs Aging* 1994; 5: 192-199.
- 343** Pollock BG, Mulsant BH, Nebes R et al.: Serum anticholinergic activity in elderly depressed patients treated with paroxetine or nortriptyline. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1110-1112.
- 344** Mavrogiorgou P, Hegerl U: Neurologische, neuromuskuläre und neurotoxische Effekte der Lithiumbehandlung. In: Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A (Hrsg.): Die Lithiumtherapie. 2. Auflage. Berlin: Springer Verlag, 1997; 329-341.
- 345** Lord SR, Anstey KJ, Williams P, Ward JA: Psychoactive medication use, sensorimotor function and falls in older women. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 227-234.
- 346** Ray WA, Griffin MR, Schaffner W et al.: Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 1987; 316: 363-369.
- 347** Ray WA, Griffin MR, Malcolm E: Cyclic antidepressants and the risk of hip fracture. *Arch Intern Med* 1991; 151: 754-756.
- 348** Gill D, Hatcher S: Antidepressants for depression in people with physical illness (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001312.
- 349** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der Demenz. 3. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Dezember 2004; Band 30, Sonderheft 3.
- 350** Hegerl U, Plattner A, Möller HJ: Should combined pharmacological and psychotherapy be offered to depressed patients? A qualitative review of randomized clinical trials from the 1990s. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003.
- 351** Möller HJ, Grunze H: Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250: 57-68.
- 352** Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK: Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003; 5: 421-433.
- 353** Peet M: Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 549-550.
- 354** Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, Möller HJ: Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* 2001; 63: 79-83.
- 355** Goldberg JF: Treatment guidelines: Current and future management of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl. 13): 12-18.
- 356** Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al.: A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 261-269.
- 357** Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP (Hrsg.): Psychiatrie und Psychotherapie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2003.
- 358** Stoppe G, Staedt J: Potentiell behebbarer Demenzen. In: Beyreuther K, Einhäupl K, Förstl H, Kurz A (Hrsg.): Demenz - Grundlagen und Klinik. Stuttgart: Thieme Verlag, 2002; 413-436.
- 359** Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al.: The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 243-265.

Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik

Weitergehende Ausführungen s. (1).

Die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der »Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997« (2).

1. Gründe

Formaler Anlass und Grundlage für die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind die Arzneimittel-Richtlinien, in deren Nr. 14 es heißt: »Es wird empfohlen, insbesondere die von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erstellten und in »Arzneiverordnung in der Praxis« veröffentlichten Therapieempfehlungen in der jeweils aktuellen Fassung zu berücksichtigen.« Inhaltlich entspricht es zugleich der Grund- und Gründungintention der Arzneimittelkommission, gesichertes Wissen der Pharmakotherapie in die tägliche Verordnungspraxis zu überführen, um bestehenden therapeutischen Defiziten zu begegnen.

2. Ziele der Empfehlungen/Leitlinien

Ziel der Empfehlungen/Leitlinien ist es, soweit möglich, Transparenz zu schaffen, welche therapeutischen »Endpunkte« (Senkung von Letalität, Morbidität, symptomatische Besserung, Beeinflussung von Surrogatparametern) mit den einzelnen Maßnahmen der Pharmakotherapie nach Aussage klinischer Studien zu erreichen sind. Diese Transparenz ist Voraussetzung für eine rationale und wirtschaftliche Arzneitherapie und dient dem grundlegenden Ziel aller Medizin, nämlich der **Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung der Patienten**. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist sich dabei bewusst, dass derartige Empfehlungen/Leitlinien niemals allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis gerecht werden können. Sie sind als eine solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die aber selbststän-

diges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

3. Adressaten

Die Empfehlungen/Leitlinien wurden, entsprechend dem Geltungsbereich der Arzneimittel-Richtlinien, vorrangig für niedergelassene, hauptsächlich im allgemeinmedizinischen/hausärztlichen Bereich tätige Ärzte konzipiert, können aber in gleicher Weise auch dem in der Klinik tätigen Arzt hilfreich sein.

4. Autoren/Herausgeber

Die Therapieempfehlungen/Leitlinien werden herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Die bereits 1911 zur Förderung einer rationalen Arzneimitteltherapie gegründete Kommission ist heute ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer und rekrutiert sich aus Mitgliedern der verschiedensten medizinischen Fachgebiete. Dies ist wesentliche Grundlage für die interdisziplinäre Erstellung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission, in deren Arbeitsgruppen neben den Vertretern der das Thema betreffenden Disziplinen immer auch Allgemeinmediziner, Pharmakologen und/oder klinische Pharmakologen und ggf. Biometriker einbezogen sind. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen erklären dem Vorstand vorab potentielle Interessenkonflikte.

5. Träger/Finanzierung

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird finanziert von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.

6. Themenauswahl

Um eine willkürliche Themenwahl zu vermeiden, stützt sich die Arzneimittelkommission grundlegend auf die EVaS-Studie (3), die Auskunft darüber gibt, mit welchen 20 Hauptanliegen oder Hauptdiagnosen Patienten den allgemeinmedizinisch tätigen Arzt aufsuchen. Weitere Gesichtspunkte zur Erstellung von Therapieempfehlungen sind vermutete therapeutische Defizite (z. B. Tumorschmerzbehandlung), Gebiete mit größeren therapeutischen Unsicherheiten bei gleich-

zeitig hoher Prävalenz (z. B. Behandlung von Rückenschmerzen oder funktionellen Magen-Darm-Störungen) und Gebiete, für die nachgewiesen wurde, dass durch konsequente Behandlung eine Reduktion von Morbidität und/oder Letalität zu erreichen ist (z. B. Therapie von Fettstoffwechselstörungen und der arteriellen Hypertonie). Der Beschluss zur Erarbeitung einer Therapieempfehlung wird vom Vorstand der Arzneimittelkommission gefasst.

7. Erstellung und Konsensusprozess

Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission werden von den entsprechenden Fach- und allgemeinmedizinischen Mitgliedern nach einem festgelegten Prozedere erarbeitet (Abbildung 1). Themenauswahl, Aufstellung der Arbeitsgruppe und Literaturlaufarbeitung erfolgen wie unter 4., 6. und 8. skizziert. Ein vom federführenden Autor erstelltes Erstmanuskript wird innerhalb der Arbeitsgruppe konsentiert und danach einem Panel vorwiegend allgemeinmedizinisch-hausärztlich arbeitender Kollegen zur Kritik insbesondere hinsichtlich der Praxistauglichkeit vorgelegt. Dies ist ein Prozess, der einen persönlichen, schriftlichen, zum Teil auch anonymisierten Meinungsabgleich und in der Folge zahl- und umfangreiche Textmodifikationen beinhaltet. Auf den seit mehreren Jahren hierfür institutionalisierten »Therapie-Symposien« der Arzneimittelkommission wird das noch vorläufige Papier der Öffentlichkeit zur Diskussion gestellt und nachfolgend nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Begutachtung und Abstimmung übergeben. Letztlich muss die Therapieempfehlung vom Vorstand der Kommission im Konsens als publikationsreif verabschiedet werden.

8. Identifizierung und Interpretation der Evidenz

Am Anfang aller Überlegungen zur Evidenzermittlung für eine Therapieempfehlung steht die klinische Fragestellung, für welche therapeutisch relevanten Aussagen die Darstellung des Belegtheitgrades anhand der Literatur wünschenswert bzw. erforderlich erscheint. Es folgt eine Literaturrecherche, die abhängig

vom Gegenstand einen extensiven oder auch nur ergänzenden Charakter z. B. dann trägt, wenn, wie bei den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission üblich, ausgewiesene Spezialisten bereits über einen hinreichenden Fundus verfügen. Die Recherchen werden mit Datenbanken, wie z. B. Medline, Cochrane Library, Drugdex, durchgeführt, enthalten aber auch Suchen in den Internetangeboten z. B. der AHCPR, der Canadian Medical Association, des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, des New Zealand Guidelines Project sowie in den Internetseiten der nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Gegenstand der Suche sind in der Regel publizierte randomisierte kontrollierte Studien, Metaanalysen, systematische Reviews, ggf. auch als Bestandteil bereits existierender Leitlinien. Die Rechercheergebnisse werden nach Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, die sich von der speziellen Fragestellung ableiten. Die Bewertung der Studien hat allgemeingültigen biometrischen Anforderungen,

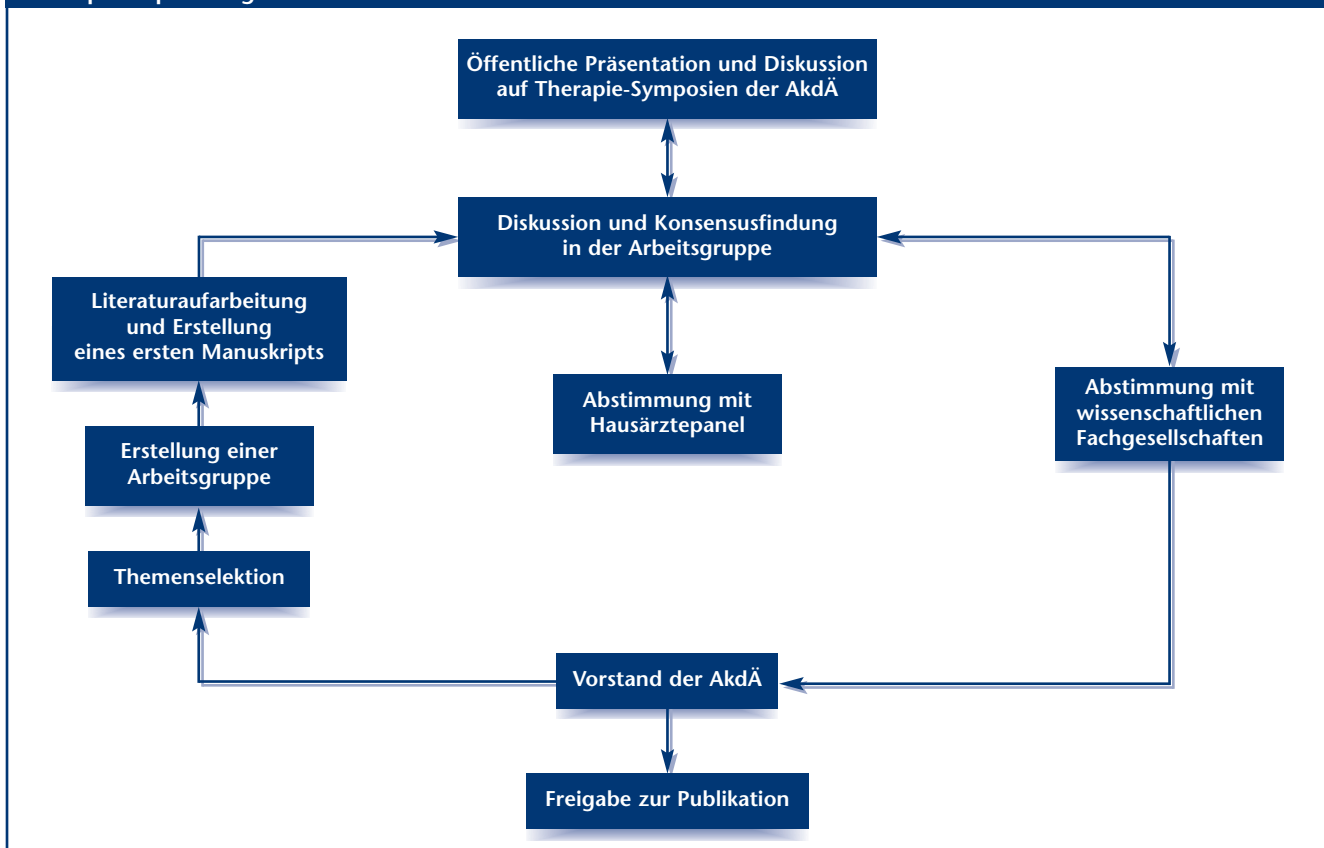
wie z. B. Eignung der Hauptzielkriterien für die Aussage, hinreichende Fallzahl, Repräsentativität der Studienpopulation, relevante Dosierungen, Signifikanz des Ergebnisses, Rechnung zu tragen, muss aber erforderlichenfalls auch den Besonderheiten der Arzneimittelprüfung bei bestimmten Erkrankungen gerecht werden (s. z. B. Empfehlungen der CPMP-Guidelines für die Demenz). Systematische Fehler sind prinzipiell auf der Ebene der Informationsselektion und -bewertung möglich. Es wird versucht, ihr Auftreten durch Sorgfalt bei der Recherche und interpersonellen Abgleich bei der Bewertung zu minimieren. Der Belegtheitsgrad wird anhand von vier Stufen kategorisiert (s. Seite 2: Kategorien zur Evidenz). Die Aussagen zur Evidenz müssen prioritär in die entsprechenden therapeutischen Überlegungen einbezogen werden, sind aber nur ein – wenn auch sehr bedeutsames – Instrument im Konzert der therapeutischen Entscheidung (s. a. Punkt 2. und Seite 2 »Evidenz in der Medizin«). Die Limitierung evidenzbasierter Klassifizierungen

zeigt sich in Situationen, in denen keine oder nur unzureichende klinische Studien vorhanden sind, z. T. weil der Durchführung, wie beispielsweise bei der Tumorschmerztherapie, verständliche ethische Bedenken entgegenstehen.

9. Pharmakoökonomische Aspekte

Die Arzneimittelkommission erkennt die Bedeutung von Kostenaspekten im Sinne einer wirtschaftlichen Arzneimittelverordnung. Bei unumstrittener Priorität der Qualitätssicherung wird sich die Arzneimittelkommission daher auch Fragen der Wirtschaftlichkeit nicht verschließen, sofern sie sich mit den Prinzipien einer rationalen Pharmakotherapie zum Wohle der Patienten in Einklang bringen lassen. In den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind Einsparpotenziale implizit, denn auf lange Sicht ist eine rationale Pharmakotherapie zumeist auch eine rationelle Therapie. Hinsichtlich der Implementierung von Kosten-Nutzen-Analysen muss jedoch betont werden, dass es für die meisten ther-

Abbildung 1: Vorgehen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bei der Erstellung von Therapieempfehlungen



peutischen Interventionen bislang nur eine unzureichende Datenlage gibt, die eine sichere Abschätzung ökonomischer Konsequenzen kaum gestattet (4). Zudem ist auf die Gefahr hinzuweisen, dass »mit Kosten-Nutzen-Analysen ... soziale und moralische Entscheidungen pseudorational verdeckt« werden, »die eigentlich normativer Natur und daher nur politisch zu lösen sind« (5).

10. Gestaltung

Ein sorgfältig erarbeiteter Inhalt verlangt eine adäquate Form. Obwohl keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluss der Gestaltung auf die Wirkung von Leitlinien vorliegen, geht die Arzneimittelkommission davon aus, dass eine übersichtliche druckgraphische Gestaltung, eine für alle Therapieempfehlungen gleiche Gliederung und eine konzise, aber dennoch klare Diktion die Attraktivität des Informationsangebots erhöhen und damit auch die Bereitschaft fördern, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen.

11. Aktualisierung

Eine Überarbeitung und Neuauflage der Empfehlungen ist in der Regel nach drei Jahren vorgesehen. Dies ist auch abhängig vom Aktualisierungsbedarf und kann daher früher, ggf. auch später, erfolgen (6).

12. Abstimmungsprozess mit wissenschaftlichen Fachgesellschaften

Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen wurden inhaltlich abgestimmt mit der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und dem Kompetenznetz Depression, Suizidalität.

Abstimmung wird in diesem Zusammenhang verstanden als Akzeptanz wesentlicher inhaltlicher Grundzüge, nicht jedoch Meinungsidentität im Detail.

Hierbei wird selbstverständlich anerkannt, dass sich auch innerhalb der wissenschaftlichen Fachgesellschaften Mitglieder unterschiedlicher Auffassung finden können.

13. Implementierung und Verbreitung

Auf der Grundlage der **ausführlichen evidenzgestützten Therapieempfehlung** werden eine **Kurzfassung (Handlungsleitlinie)** »für den Praxisschreibetisch« und eine **Patienteninformation** erstellt. Auf Anfrage können auch Inhalte der Therapieempfehlungen (z. B. Abbildungen und Tabellen) als Overheadfolien für Fort- und Weiterbildung bezogen werden. Es ist zentrales Anliegen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die wissenschaftlich fundierten Therapieempfehlungen einem möglichst großen Ärztekreis als Leitfaden für die eigene therapeutische Praxis zugänglich zu machen. Diese Intention wird unterstützt durch den bereits zitierten Hinweis in Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ärzte, die die Therapieempfehlungen der AkdÄ nicht kostenfrei über ihre kassenärztlichen Vereinigungen zugestellt bekommen, können die Therapieempfehlungen als Einzelhefte oder im Abonnement gegen eine Gebühr erhalten (s. letzte Umschlagseite).

Die Therapieempfehlungen sind im Internet unter www.akdae.de frei zugänglich. Die für Arzneimittelfragen zuständigen Mitarbeiter in den KVen werden als Multiplikatoren einer rationalen Arzneimitteltherapie regelmäßig über die erscheinenden Therapieempfehlungen informiert. Die Arzneimittelkommission hat weiter in einer Information an alle Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie angeregt, die Therapieempfehlungen in der Lehre zu nutzen, um so bereits Studenten eine evidenzbasierte Sicht der Pharmakotherapie nahe zu bringen.

14. Evaluation

Die Evaluierung von Therapieempfehlungen hinsichtlich ihres Einflusses auf Arzneiverordnung, Kosten und Beeinflussung verschiedener therapeutischer Ziele wird zunächst im Rahmen von Einzelprojekten angestrebt.

1. Lasek R, Müller-Oerlinghausen B: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Ein Instrument zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich 1997; 91: 375-383.
2. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung: Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Deutsches Ärzteblatt 1997; 94: A-2154-2155.
3. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: Die EvaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 1989.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN Guidelines – An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines, SIGN Publication Number 39, 1999.
5. Arnold M: Solidarität 2000 – Die medizinische Versorgung und ihre Finanzierung nach der Jahrtausendwende. Stuttgart: F. Enke Verlag, 1993.
6. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S et al.: Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? JAMA 2001; 286: 1461-1467.

Herausgeber

Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft

Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft vertreten durch den Vorstand

Prof. Dr. med. D. Höffler (v.i.S.d.P.)
Prof. Dr. med. R. Lasek
Prof. Dr. med. H. K. Berthold
J. D. Tiaden, Arzt u. Apotheker

Anschrift der Redaktion

Geschäftsstelle der Arzneimittel-
kommission der deutschen Ärzteschaft
Postfach 120 864
10598 Berlin
Telefon: 0 30 / 40 04 56–500
Telefax: 0 30 / 40 04 56–555
E-Mail: te@akdae.de
www.akdae.de
ISSN 0939-2017

Realisation und Vertrieb

nexus – Beratungsnetz im
Gesundheitswesen GmbH
Hauptstraße 83
51519 Odenthal
E-Mail: abo@akdae.de

Layout & Satz

www.jentzschdesign.com
Burggraben 1
53359 Rheinbach
Telefon: 0 22 26 / 91 32 30
Telefax: 0 22 26 / 91 32 32

© Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft, Berlin 2006
Die Therapieempfehlungen einschließlich
Handlungsleitlinie sind urheberrechtlich
geschützt. Jede Verwertung in anderen
als in den gesetzlich zugelassenen Fällen
bedarf der vorherigen Genehmigung
der AkdÄ.

Hinweis

Die in den TE enthaltenen Dosie-
rungsangaben sind Empfehlungen.
Sie müssen dem einzelnen Patienten
und seinem Zustand angepasst
werden. Die angegebenen Dosie-
rungen wurden sorgfältig überprüft.
Da wir jedoch für die Richtigkeit
dieser Angaben keine Gewähr über-
nehmen, bitten wir Sie dringend,
die Dosierungsempfehlungen der
Hersteller zu beachten.